

Chirurgische Therapie des lokoregionären Rezidivs beim Rektumkarzinom

–

Therapiemöglichkeiten und Spätergebnisse

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der

Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Rayk Wilutzky

geboren am 16.12.1976

in Weida

Gutachter 1: PD Dr. med. Altendorf-Hofmann, Jena

Gutachter 2: Prof. Dr. med. Settmacher, Jena

Gutachter 3: Prof. Dr. med. Lippert, Magdeburg

Tag der öffentlichen Verteidigung: 16. 01. 2007

1. Zusammenfassung.....	3
2. Einleitung	5
3. Methodik.....	8
3.1. Datenerhebung	8
3.2. Statistische Auswertung.....	9
3.3. Definitionen und Klassifikationen	9
4. Ergebnisse	11
4.1. Zeitraum und Ort der Vorbehandlung.....	11
4.2. Patienten.....	12
4.3. Eigenschaften des Primärtumors	13
4.3.1 Höhenlokalisierung des Primärtumors	13
4.3.2 Pathologisches Stadium des Primärtumors	13
4.3.3 Klassifikation und Malignitätsgrad des Primärtumors.....	15
4.3.4 Operation des Primärtumors	15
4.4. Eigenschaften des Lokalrezidivs	16
4.4.1 Rezidivtyp / Lokalisation	16
4.4.2 CEA bei Diagnose des lokoregionären Rezidivs.....	17
4.4.3 Fernmetastasen bei Diagnose des lokoregionären Rezidivs	17
4.4.4 Vorangegangene Rezidiveingriffe	18
4.4.5 Stadium des Lokalrezidivs	18
4.5. Behandlung des Lokalrezidivs	20
4.5.1 Neoadjuvante Therapie des Lokalrezidivs	20
4.5.2 Chirurgische Therapie und histol. Sicherung des Lokalrezidivs ..	20
4.5.3 Multivariate Analyse.....	24
4.6. Spätergebnisse	25
4.6.2 Alle Patienten.....	25
4.6.2 Kurativ resezierte Patienten	28
5. Diskussion.....	34
5.1. Demographische Daten	34
5.2. Die Resektabilität	34
5.2.1 Die Resektionsrate.....	34
5.2.2 Die R0-Resektionsrate	35

5.3.	Faktoren, welche die Resektabilität und die R0-Resektionsrate beeinflussen	36
5.3.1	Das Patientenalter	36
5.3.2	Das Geschlecht.....	36
5.3.3	Das pathologische Stadium des Primärtumors	37
5.3.4	Der Malignitätsgrad des Primärtumors.....	38
5.3.5	Die Primäroperation	38
5.3.6	Die Lokalisation des Lokalrezidivs	39
5.3.7	Der CEA-Spiegel bei Rezidivdiagnose.....	39
5.3.8	Das Tumorstadium des Lokalrezidivs	40
5.3.9	Neoadjuvante Therapie.....	41
5.3.10	Weitere Faktoren, welche die Resektabilität beeinflussen	41
5.4.	Faktoren, welche die Überlebenszeit beeinflussen	42
5.4.1	Das pathologische Stadium des Primärtumors	43
5.4.2	Lagetyt des Lokalrezidivs	43
5.4.3	CEA-Wert bei Diagnosestellung des Lokalrezidivs.....	44
5.4.4	Neoadjuvante Therapie des Lokalrezidivs.....	45
5.4.5	Die Radikalität der Re-Operation	46
5.4.6	Ausmaß der Resektion	48
6.	Schlussfolgerung.....	49
7.	Literaturverzeichnis	50
	Anhang: Dokumentationsbögen	

Zusammenfassung

Trotz standardisierter Operationsmethoden und neuer multimodaler Therapiekonzepte werden beim Rektumkarzinom insbesondere bei zunehmender T- und N-Kategorie in großen Serien noch immer Lokalrezidivraten von über 10% beobachtet (Gunderson et al. 2004).

Obwohl die Vermeidung eines Lokalrezidivs heute das vorrangige Ziel darstellt, ist die Frage nach der therapeutischen Strategie bei einem derartigen Tumorrückfall weiterhin aktuell und wird in der Literatur noch immer kontrovers diskutiert.

In dieser Arbeit untersuchten wir den Einfluss von Eigenschaften sowohl des Primärtumors als auch des Lokalrezidivs in Hinblick auf die Resektabilität des Lokalrezidivs und die anschließende Überlebenszeit des Patienten. Insgesamt wurden die Daten von 148 Patienten ausgewertet, die zwischen 1990 und 2003 wegen eines lokoregionären Rezidivs nach kurativer chirurgischer Therapie eines Rektumkarzinoms in Jena stationär behandelt wurden. Alle Patienten wurden bis zum 31.12.2003 nachbeobachtet, der Median der Nachbeobachtungszeit beträgt 60 Monate.

Der Median des Intervalls zwischen Primäroperation und Rezidivbehandlung betrug 21 Monate (Range: 3 – 148). Bei 26 Patienten (18%) wurde bereits vorher in auswärtigen Kliniken neben dem Primärtumor noch mindestens ein Rezidivtumor entfernt. 59% der insgesamt 148 Patienten wiesen bei der stationären Aufnahme Fernmetastasen auf. 69 (47%) Patienten wurden in kurativer Absicht reoperiert. In 39 Fällen (57%) war eine multiviszzerale Resektion erforderlich. Eine R0-Resektion gelang in 48 (32%) Fällen. 8 Patienten (12%) verstarben postoperativ.

In der univariaten Analyse zeigten die Merkmale pT-Kategorie des Primärtumors ($p < 0,001$), pN-Kategorie des Primärtumors ($p = 0,007$), Malignitätsgrad des Primärtumors ($p = 0,031$), Operationsmethode des Primärtumors ($p < 0,001$), Typ des Lokalrezidivs ($p < 0,001$), CEA bei Diagnose des Lokalrezidivs ($p = 0,001$), M-Kategorie des Lokalrezidivs ($p < 0,001$) und pT-Kategorie des Lokalrezidivs ($p < 0,001$) einen statistisch signifikanten Einfluss auf die R0-Resektionsrate. Multivariat erwiesen sich nur die Operation des Primärtumors ($p < 0,001$), eine CEA-Erhöhung bei Diagnose des Lokalrezidivs ($p = 0,004$) und die M-Kategorie des Lokalrezidivs ($p < 0,001$) als statistisch unabhängig. Alter und Geschlecht der Patienten, die Höhenlokalisierung des Lokalrezidivs im Rektum und eine neoadjuvante Therapie des Lokalrezidivs zeigten keinen Einfluss auf die R0-Resektionsrate.

Die 5-Jahres-Überlebensrate aller 148 Patienten beträgt $17 \pm 5 \%$, die der R0-Resezierten $43 \pm 10 \%$. Die medianen Überlebenszeiten für R0-, R1-, R2- und nicht resezierte Patienten betragen 48 ± 12 , 16 ± 5 , 16 ± 2 und 10 ± 2 Monate. Von den nicht resezierten Patienten hat bislang keiner 5 Jahre überlebt. Einzig die pN-Kategorie des Primärtumors zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensrate der R0-resezierten Patienten ($p = 0,0038$).

Die komplette Tumorentfernung ist auch im Falle des lokoregionären Rezidivs die einzige Chance des Patienten auf ein langfristiges Überleben. Daher ist eine aggressive chirurgische Vorgehensweise bis hin zu multiviszeralen Resektionen nach wie vor gerechtfertigt.

2. Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist heute die zweithäufigste, tumorbedingte Todesursache in Deutschland. Das mittlere Erkrankungsrisiko für ein kolorektales Karzinom liegt in der Normalbevölkerung bei 5%. Vergleiche mit Statistiken der siebziger Jahre zeigen, dass die Inzidenz kolorektaler Tumore bei Männern um ein Drittel, bei Frauen um mehr als die Hälfte gestiegen ist. In Deutschland erkranken jährlich ca. 50.000 Patienten an einem kolorektalen Karzinom, 17000 davon an einem Rektumkarzinom (Klein et al. 2003).

Das Rektumkarzinom wurde erstmals im 14. Jahrhundert von dem englischen Arzt John Arderne beschrieben. Für die als „Bubo“ bezeichnete Krankheit gab es damals weder Heilung noch eine Chance auf Linderung (Swain 1983).

1826 führte Lisfrancz die Rektumresektion über einen perinealen Zugang ein, um die Jahrhundertwende wurde von Cripps und Hartmann erstmals ein anteriorer Zugang beschrieben, aber erst die von Mayo und Miles eingeführte abdominoperineale Rektumamputation ermöglichte den Beginn einer kurativen Rektumkarzinomchirurgie (Breen und Garnjobst 1983).

Bis weit in die 1980er Jahre lag die Lokalrezidivrate bei 20-25% und bei Tumoren im Stadium III bei über 30% (Klotz 2000, Hermanek et al. 1982).

Heald hatte erkannt, dass die lokale Tumorausbreitung des Rektumkarzinoms ihren Weg über Satellitenmetastasen im Mesorektum nimmt und propagierte daher das Konzept der totalen Entfernung des Mesorektums (Heald et al.

1998). Die breite Akzeptanz und Umsetzung dieses Prinzips erlaubte die Ausweitung der Sphinkter erhaltenden tiefen anterioren Resektion und senkte dennoch die globale Lokalrezidivrate in den einstelligen Bereich.

Trotz standardisierter Operationsverfahren und Einbindung in multimodale Therapiekonzepte wird auch in jüngeren Publikationen insbesondere bei zunehmender T- bzw. N-Kategorie noch immer von Lokalrezidivraten über 10% berichtet (Gunderson et al. 2004, Heriot und D. 2000).

Das echte Lokalrezidiv wächst aus einem zurückgelassenen Rest des vermeintlich R0-resezierten Primärtumors. Während das metachrone Rektumkarzinom, welches immer de novo aus makroskopisch unveränderter Schleimhaut entsteht und das synchrone Rektumkarzinom, welches bei einer Kontinenzresektion übersehen und nicht mitreseziert wird, falsche Lokalrezidive sind (Stelzner 1996).

Das Primärtumorstadium, sowie die lokale Tumorausbreitung, Lymph- und Blutgefäßeinbruch und der histologische Malignitätsgrad beeinflussen die Entstehung eines Lokalrezidivs ebenso wie die Fähigkeit des Chirurgen (Radice und Dozois 2001). Auch eine nach anteriorer Resektion entstandene Anastomoseninsuffizienz kann die Ausbildung eines Lokalrezidivs begünstigen (Merkel et al. 2001). Zusätzlich wird die Rezidivhäufigkeit von der Radikalität der Primäroperation und gegebenenfalls von zusätzlichen Maßnahmen wie adjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie beeinflusst. Die Anzahl entdeckter Rezidive kann aber auch von der Intensität der Nachuntersuchungen abhängen. So kann eine niedrige Rezidivrate auch der Ausdruck unzureichender Nachuntersuchungen sein (Lehnert et al. 2004).

Im Rahmen der Tumornachsorge kommen die klinische Untersuchung, die Tumormarker CEA und CA 19-9, sowie Sonografie, Endoskopie, Endosonografie und das konventionelle Thoraxröntgen zur Anwendung. Besteht ein Rezidivverdacht, kann die bildgebende Diagnostik durch die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sowie als ergänzende Untersuchung durch die Positronen-Emissionstomographie (PET) komplettiert werden.

Für den Nachweis eines Lokalrezidivs hat der Tumormarker CEA eine Sensitivität zwischen 60 und 79% (Franke et al. 2000, Wilke et al. 2002), die Sensitivität von CA 19-9 bei der Erkennung von Lokalrezidiven wird in der Literatur mit 25 bis 79% angegeben (Stückle et al. 2000, Wilke et al. 2002). Manche Autoren sehen daher keinen Vorteil in der Kombination beider Tumormarker und halten die alleinige Bestimmung des CEA in der Tumornachsorge für ausreichend. Die Endosonographie ist eine kostengünstige Methode, mit der sich besonders die Tiefenausdehnung intraluminaler Rezidive und angrenzende Lymphknotenme-

tastasen beurteilen lassen, sie hat eine Sensitivität von 78 – 100% (Franke et al. 2000, Rotondano et al. 1997, Wilke et al. 2002).

Die CT-Diagnostik hat eine Sensitivität von 50 – 93%, jedoch nur eine Spezifität von 72% (Franke et al. 2000, Stücker et al. 2000, Wilke et al. 2002). Die Magnetresonanztomographie liefert bei der Diagnostik eines Lokalrezidivs in fast 90% korrekte Ergebnisse und scheint in der T2 Wichtung einen deutlichen Vorteil gegenüber der CT bei der Unterscheidung von Narbengewebe und Rezidivtumor zu bieten (Franke et al. 2000). Die Positronen-Emissionstomographie kann im Zweifelsfall die Unterscheidung zwischen Tumor- und Narbengewebe erleichtern und ist nicht zuletzt in der Ausbreitungsdiagnostik durch den Ganzkörperscan und damit durch die Möglichkeit der Detektion von bis dahin okkulten Befunden außerhalb des kleinen Beckens als ergänzende Untersuchung sinnvoll. In der Literatur wird für den Nachweis eines Rezidivkarzinomrezidivs eine Sensitivität von 94 bis 100% und eine Spezifität von 98 bis 100% angegeben (Franke et al. 2000, Wilke et al. 2002).

Obwohl die Vermeidung eines Lokalrezidivs heute das vorrangige Ziel darstellt, ist die Frage nach der therapeutischen Strategie im Falle eines derartigen Tumorrückfalls weiterhin aktuell und wird in der Literatur nach wie vor kontrovers diskutiert, wobei die Ansichten weit auseinander gehen. Einerseits wird die erneute chirurgische Behandlung des Lokalrezidivs als rein palliative Maßnahme erachtet (Bozzetti et al. 1997), andererseits halten viele Autoren eine radikale operative Behandlung des Lokalrezidivs für die einzig sinnvolle therapeutische Maßnahme (Huber und Siewert 1993).

In Anbetracht der differierenden Meinungen und Empfehlungen in der Literatur ist es oft nicht einfach, eine Therapieentscheidung unter Abwägung von Risiko und Nutzen für den Patienten zu treffen. In dieser Arbeit sollte daher erörtert werden, welche Faktoren die Resektabilität und die anschließende Überlebenszeit beeinflussen, um herauszufinden, unter welchen Voraussetzungen ein Patient von einem Rezidiveingriff profitiert.

3. Methodik

Die vorliegende Arbeit untersucht Diagnostik, Therapie und Verlauf einer konsekutiven Serie von Patienten, die in der Zeit zwischen 01.01.1990 und 31.12.2003 wegen eines lokoregionären Rezidivs nach kurativer Behandlung eines Rektumkarzinoms in der Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie der FSU Jena stationär aufgenommen wurden.

Diese Daten zu Diagnostik und Therapie wurden aus den Krankenakten, die zum weiteren Verlauf nach der Klinikentlassung aus der Tumordokumentation der Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie der FSU Jena zusammengetragen. Alle Patienten wurden bis zum 31.12.2003 oder bis zu ihrem Tode hinsichtlich life status und Tumorstatus nach beobachtet. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Gesamtgruppe beträgt 60 Monate.

3.1. Datenerhebung

Die Merkmale wurden auf standardisierten Erhebungsbögen (siehe Anhang) verschlüsselt. Zu diesen zählten:

- Datum der Diagnose des lokoregionären Rezidivs
- Operationsmethode des Primärtumors
- TNM des Primärtumors
- Anzahl untersuchter und tumorbefallener Lymphknoten
- vorherige Lokalrezidive
- Vorhandensein und Lokalisation von Fernmetastasen
- Datum der Therapie des lokoregionären Rezidivs
- präoperativer CEA-Wert vor Reoperation
- Operationsmethode und R-Klassifikation der Reoperation
- Erweiterung der Operation auf andere Organe
- adjuvante Chemotherapie
- adjuvante Strahlentherapie
- neoadjuvante Radiochemotherapie des Lokalrezidivs

- rTNM des lokoregionären Rezidivs
- Anzahl untersuchter und tumorbefallener Lymphknoten nach Reoperation
- Fernmetastasen zum Zeitpunkt des lokoregionären Rezidivs
- Patient postoperativ verstorben

3.2. Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms MIRACLE (Altendorf et al. 1980, Sinn et al. 1984) ausgewertet und geprüft. Die univariate und multivariate statistische Analyse erfolgte mit dem Programm SPSS Version 10. Verteilungsunterschiede wurden mit dem exakten Fischer-Test bzw. dem χ^2 -Test auf statistische Signifikanz überprüft. Überlebensraten wurden nach Kaplan-Meier berechnet und Unterschiede mit dem log-Rank-Test auf statistische Signifikanz überprüft. Die multivariate Datenanalyse erfolgte mit Hilfe der logistischen Regression unter schrittweisem Einschluss der Daten in das Modell.

3.3. Definitionen und Klassifikationen

Als lokoregionäres Rezidiv wurde jedes Wiederauftreten von malignem Tumor im kleinen Becken oder in den Beckenweichteilen gewertet.

Die Diagnostik erfolgte im Rahmen der Tumornachsorgeuntersuchungen oder bei neu aufgetretener tumorsuspekter Symptomatik mit Hilfe der Rektoskopie und rektaler Endosonografie zum Ausschluss eines Lokalrezidivs und abdominaler Sonografie und Röntgen des Thorax zum Ausschluss von möglichen Fernmetastasen, zusätzlich wurden die Tumormarker CEA und CA 19.9 bestimmt. Bei unklaren oder suspekten Befunden wurde die Diagnostik durch die Becken-CT, häufiger die Becken-MRT gegebenenfalls auch in Fusion mit einer PET komplettiert.

Die Stadieneinteilung erfolgte gemäß der TNM-Klassifikation maligner Tumoren (Wittekind et al. 2002).

Die R-Klassifikation (Hermanek und Wittekind 1994, Sauer et al. 2003) beschreibt den Residualtumor, der nach einer Operation im Patienten zurückgeblieben ist.

- RO: kein Residualtumor
- R1: erst in der histologischen Aufarbeitung ist ein Residualtumor festzustellen
- R2: bereits makroskopisch ist ein Residualtumor feststellbar

Die Einteilung des Rektums erfolgt in Dritteln (Wagner 1993). Bei der starren Rektoskopie reicht das untere Drittel von 4 bis <7,5cm, das mittlere Drittel von 7,5 bis <12cm und das obere Drittel von 12 bis ≤16cm Entfernung zur Anocutanlinie.

4. Ergebnisse

In der Zeit vom 01.01.1990 bis zum 31.12.2003 wurden insgesamt 148 Patienten wegen eines Lokalrezidivs nach kurativer Resektion eines Rektumkarzinoms an der Klinik für Allgemeine und Viszerale Chirurgie der FSU Jena stationär aufgenommen. Die Anzahl der aufgenommenen Patienten schwankt zwischen 9 und 40 pro Jahr (Abbildung 1).

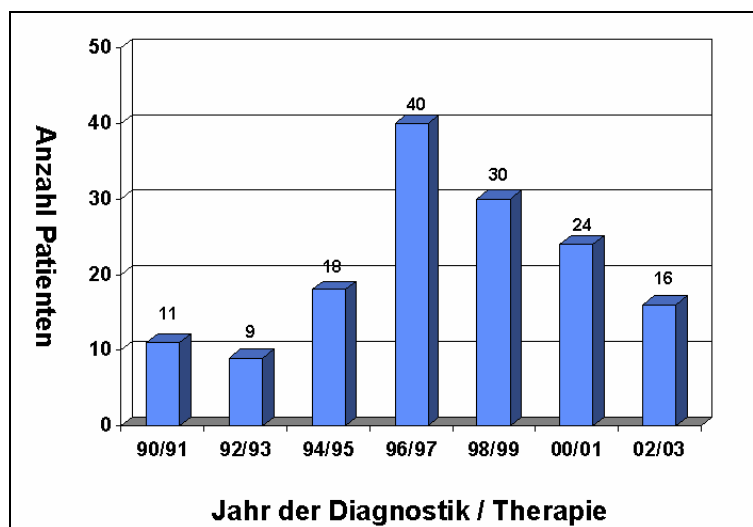


Abbildung 1: Anzahl der pro Jahr aufgenommenen Patienten

4.1. Zeitraum und Ort der Vorbehandlung

Bei 73 Patienten (49%) wurde die Primäroperation in Jena durchgeführt, 75 Patienten (51%) wurden primär in auswärtigen Kliniken operiert. Der Median des Intervalls zwischen Primäroperation und Rezidivbehandlung beträgt 21 Monate (Abbildung 2).

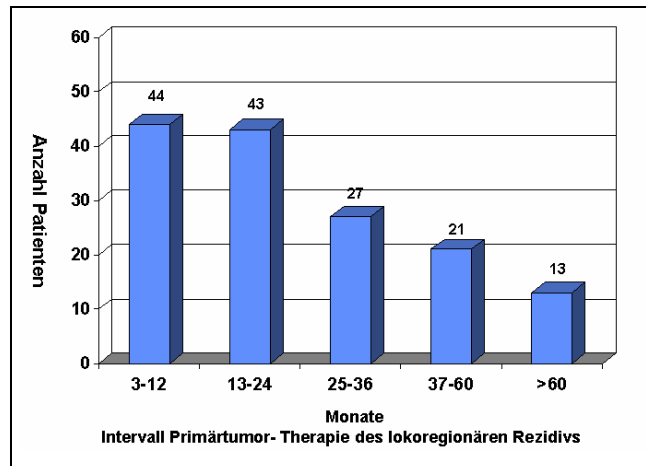


Abbildung 2: Intervall zwischen Primärtherapie und Diagnose des lokoregionären Rezidivs.

4.2. Patienten

Es handelt sich um 87 (59%) Männer und 61 (41%) Frauen im Durchschnittsalter von 64.1 Jahren. Der Altersmedian beträgt 63 Jahre bei einem Range von 30 bis 87 Jahren (Abbildung 3).

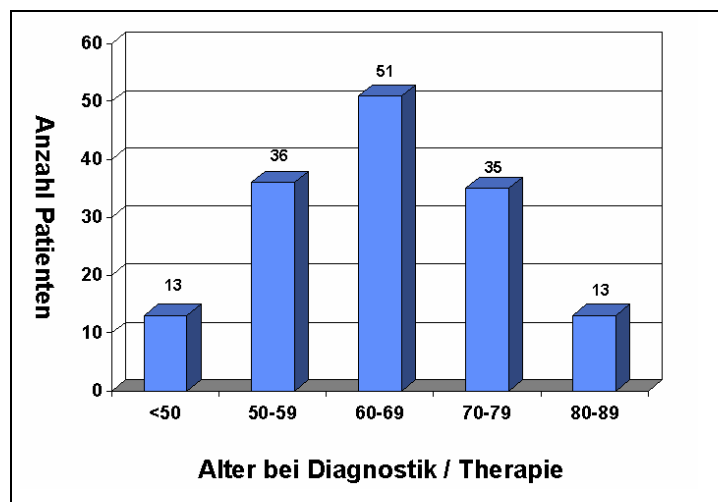


Abbildung 3: Altersverteilung der Patienten

4.3. Eigenschaften des Primärtumors

4.3.1 Höhenlokalisation des Primärtumors

Eine Zuordnung zu Rektumdritteln war bei 135 (91%) der Patienten möglich. Von den 148 Lokalrezidiven waren insgesamt 62 (42%) der Primärtumoren im unteren, 45 (30%) im mittleren und 28 (19%) im oberen Rektumdrittel lokalisiert. Bei 13 (9%) Lokalrezidiven war keine Angabe zur Höhenlokalisation des Primärtumors vorhanden.

4.3.2 Pathologisches Stadium des Primärtumors

Insgesamt fanden wir bei 17% der Lokalrezidive einen Primärtumor, der sich in seiner Ausbreitung auf die Submukosa beschränkte (T1). Bei 21% der Lokalrezidive infiltrierte der Primärtumor die Muskularis propria (T2). Ein Einbruch in das perirektale Gewebe ließ sich bei 52% der Primärtumoren nachweisen (T3). Bei 9% der Primärtumoren hatte schon eine Infiltration von Nachbarorganen oder eine Tumorperforation des viszerale Peritoneums stattgefunden (T4). Die pT- Kategorie eines Primärtumors konnte retrospektiv auf Grund zu ungenauer Angaben in den Akten nicht sicher bestimmt werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: pT-Kategorie, pN-Kategorie und Stadium des Primärtumors

pT	pN	M	Anzahl	Stadium	Anzahl	%
pT1	pN0	M0	7	I	40	27
pT1	pNX	M0	18			
pT2	pN0	M0	15			
pT3	pN0	M0	26	II	32	22
pT4	pN0	M0	6			
pT1	pN1	M0	1	III	58	39
pT2	pN1	M0	4			
pT2	pN2	M0	4			
pT3	pN1	M0	23			
pT3	pN2	M0	21			
pT4	pN1	M0	3			
pT4	pN2	M0	2			
pT3	pN1	M1	3	IV	7	5
pT4	pN1	M1	2			
pT3	pN2	M1	2			
pT2	pNX	M0	8	unbestimmt	11	7
pT3	pNX	M0	2			
pTX	pNX	M0	1			
			148		148	100

Bei 36% der Lokalrezidive war der Primärtumor nodal negativ. 24% der Primärtumoren hatten 1 bis 3 regionale Lymphknoten befallen. Lymphknotenmetastasen in 4 oder mehr regionalen Lymphknoten gab es bei 20% der Primärtumoren. In 20% (29 Patienten) der Fälle konnte der Lymphknotenstatus des Primärtumors nicht erhoben werden, dabei handelte es sich bei 27 Patienten um Primärtumoren, die durch lokalchirurgische Verfahren (endoskopische Polypektomie, transanale Exzision, TEM) operiert wurden, bei denen keine Lymphknoten mit entfernt werden. Insgesamt konnten so 29 Primärtumore keinem pathologischen Tumorstadium zugeordnet werden.

4.3.3 Histologische Klassifikation und Malignitätsgrad des Primärtumors

Unter den Primärtumoren waren ein (1%) undifferenziertes Karzinom, 135 (91%) Adenokarzinome und 12 (8%) muzinöse Adenokarzinome.

4.3.4 Operation des Primärtumors

Die Operationsmethoden der Primärtumoren sind in Tabelle 2 im Einzelnen aufgelistet. In der weiteren Betrachtung haben wir die Operationen in 3 Gruppen zusammengefasst:

eingeschränkt:	Verfahren mit eingeschränkter Radikalität (endoskopische Polypektomie, transanale submucöse Exzision, transanale Vollwandexzision, Segmentresektion und TEM)
anteriore Resektion:	sphinktererhaltende Operation (Rektumresektion mit oder ohne Wiederherstellung der Kontinuität, Kolektomie)
Exstirpation:	nicht sphinktererhaltende Operation (Rektumexstirpation, Proktokolektomie).

Tabelle 2: Operation des Primärtumors

Operationsmethode	n		n	%
endoskopische Polypektomie	5	eingeschränkte	29	20
TEM	15			
transanale Exzision	7			
Segmentresektion	2			
anteriore Rektumresektion	71	anteriore Resektion	73	49
Kolektomie	2			
Rektumexstirpation	45	Exstirpation	46	31
Proktokolektomie	1			
Gesamt	148		148	100

4.4. Eigenschaften des Lokalrezidivs

4.4.1 Rezidivtyp / Lokalisation

Von den 148 lokoregionären Rezidiven befanden sich 38 (26%) ausschließlich in der Darmwand im Anastomosenbereich, 44 (30%) befanden sich außerhalb der Darmwand, infiltrierten diese aber, 11 (7%) entsprachen echten Lymphknotenrezidiven. Bei 53 (36%) lokoregionären Rektumkarzinomrezidiven war eine genauere Zuordnung nicht mehr möglich gewesen. Hierunter fallen hauptsächlich die präsakral gelegenen Lokalrezidive. Von 2 Lokalrezidiven konnte anhand der Unterlagen keine eindeutige Lokalisation bestimmt werden (Tabelle 3).

Tabelle 3: Rezidivtyp / Lokalisation des Lokalrezidivs

Rezidivtyp / Lokalisation des Lokalrezidivs	Gesamt	
	n	%
überwiegend in der Darmwand - Anastomosenrezidiv	38	26%
auch die Darmwand infiltrierend	44	30%
nur Lymphknotenrezidiv	11	7%
Tumorknoten ohne genauere Zuordnung	53	36%
keine Lokalisation zugeordnet	2	1%

4.4.2 CEA bei Diagnose des lokoregionären Rezidivs

Bei 23 Patienten (16%) lag kein präoperativer CEA-Wert vor. Der präoperative CEA-Level beträgt im Median 6 (Range 1 bis 917 ng/ml). Für die 53 Patienten, die bei Diagnose des lokoregionären Rezidivs bereits Fernmetastasen entwickelt hatten, war der Median des CEA-Levels mit 10 höher als bei den übrigen 72 Patienten. Dieser Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,18$) (Abbildung 4).

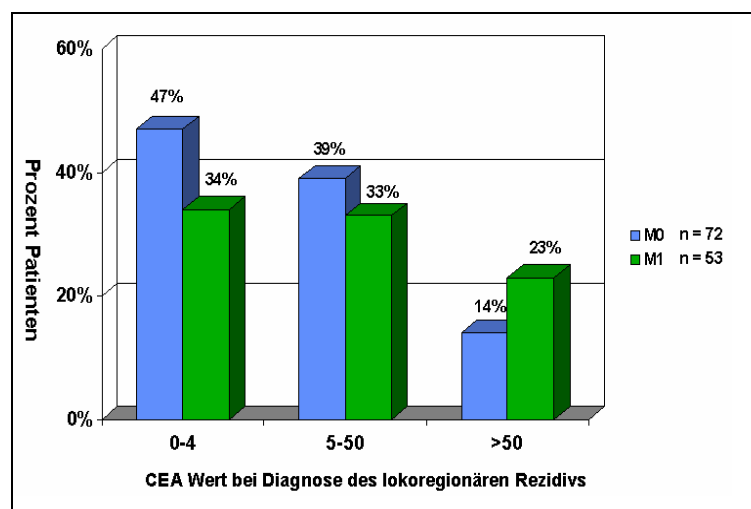


Abbildung 4: CEA-Wert bei Diagnose des lokoregionären Rezidivs

4.4.3 Fernmetastasen bei Diagnose des lokoregionären Rezidivs

Bei Diagnose des lokoregionären Rezidivs wiesen 61 Patienten (41%) bereits Fernmetastasen auf, bei 87 Patienten (59%) fand sich in der bildgebenden Diagnostik kein Hinweis auf Fernmetastasierung (Tabelle 4).

Tabelle 4: Lokalisation der Fernmetastasen bei Diagnose des lokoregionären Rezidivs

Lokalisation	Anzahl	%
Peritonealcarcinose	1	2
Nicht regionäre Lymphknoten	3	5
Skelett	4	7
Leber	24	38
Leber + Peritonealcarcinose	1	2
Leber + Lunge	11	17
Leber + Gehirn	1	2
Leber + sonstige	1	2
Lunge	10	15
Lunge + Skelett	1	2
Lunge + sonstige	1	2
Ovar + Netz	1	2
Weichteile	1	2
Sonstige	1	2
	61	100

4.4.4 Vorangegangene Rezidiveingriffe

Bei 26 (18%) Patienten wurde bereits in auswärtigen Kliniken schon einmal eine Rezidivoperation vorgenommen.

4.4.5 Stadium des Lokalrezidivs

Wir haben bei den resezierten Lokalrezidiven anhand der Befunde der histologischen Aufarbeitung und der Operationsberichte eine rpT-Kategorie und rpN-Kategorie in Anlehnung an die pT- und pN-Kategorie für kolorektale Primärtu-

moren (Wittekind et al. 2002) zugeordnet. Bei den nicht resezierten Lokalrezidiven wurden, wenn möglich die rT-, rN- und rM-Kategorie mit Hilfe der bildgebenden Diagnostik bestimmt.

44 von den 79 Patienten, bei denen das lokoregionäre Rezidiv nicht operativ entfernt wurde, wiesen bereits Stadium IV (56%) auf, weitere 24 Patienten (30%) zeigten einen Tumoreinbruch in benachbarte Organe (T4).

Die Stadieneinteilung der 69 Patienten, bei denen das lokoregionäre Rezidiv operativ entfernt wurde, zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: pT-Kategorie, pN-Kategorie und Stadium des lokoregionären Rezidivs

rpT	rpN	rM	Anzahl	Stadium	Anzahl	%
rpT0	rpN0	rM0	1	I	9	13
rpT1	rpN0	rM0	2			
rpT1	rpNX	rM0	1			
rpT2	rpN0	rM0	5			
rpT3	rpN0	rM0	11	II	26	38
rpT4	rpN0	rM0	15			
rpT1	rpN1	rM0	1	III	14	20
rpT3	rpN1	rM0	5			
rpT3	rpN2	rM0	2			
rpT4	rpN1	rM0	2			
rpT4	rpN2	rM0	4			
rpT2	rpN0	rM1	1	IV	20	29
rpT3	rpN0	rM1	3			
rpT4	rpN0	rM1	4			
rpT3	rpN1	rM1	2			
rpT4	rpN1	rM1	3			
rpT4	rpN2	rM1	1			
rpT2-4	rpNX	rM1	6			
			69		69	100

4.5. Behandlung des Lokalrezidivs

4.5.1 Neoadjuvante Therapie des Lokalrezidivs

Bei 27 (18%) der 148 Patienten wurde eine neoadjuvante Radiochemotherapie des Lokalrezidivs durchgeführt.

4.5.2 Chirurgische Therapie und histologische Sicherung des Lokalrezidivs

Bei 79 Patienten wurde kein resezierender Eingriff durchgeführt, von diesen Patienten wurden 62 Patienten als primär inoperabel eingeschätzt, bei den übrigen 17 Patienten wurde die Inoperabilität nach explorativer Relaparotomie festgestellt, bei 7 Patienten davon wurde zur Palliation entweder eine Umgehungsanastomose oder ein endständiges Deszendostoma angelegt.

Bei 39 von den 79 nicht resezierten Patienten erfolgte eine histologische Sicherung des Lokalrezidivs entweder endoskopisch, CT-gestützt oder im Rahmen der Explorativrelaparotomie. Die übrigen 40 konservativ behandelten Lokalrezidive wurden nicht histologisch gesichert.

Insgesamt wurden 108, davon 39 nicht resezierte und 69 resezierte, von 148 (68%) Lokalrezidiven histologisch gesichert

69 Patienten wurden unter kurativer Intention relaparotomiert. Bei 48 (32%) Patienten konnte eine R0-Resektion des Lokalrezidivs erzielt werden. Nach 8 Resektionen zeigte sich in der histologischen Aufarbeitung ein Residualtumor im Sinne einer R1-Resektion. Bei 13 Patienten war nur eine R2-Resektion möglich. Bei 6 (75%) der 8 Operationen mit eingeschränkter Radikalität war eine R0-Resektion möglich. Bei den 17 sphinktererhaltenden Operationen konnten 14 (82%) R0-Resektionen erzielt werden. Von den 44 nicht sphinktererhaltend operierten Lokalrezidiven, wurden 28 (64%) R0-reseziert (Tabelle 6).

Tabelle 6: Operationsverfahren des Lokalrezidivs

Operationsverfahren des Lokalrezidivs	Gesamt			Gesamt	
	n	%		n	%
Lokale Exzision	3	4%	} eingeschränkt	8	12%
Vaginale Exzision	2	3%			
Segmentresektion	1	1%			
TEM	2	3%			
anteriore Rektumresektion	15	21%	} anteriore Resektion	17	25%
Rektumresektion ohne Kontinuitätswiederherstellung	2	3%			
Rektumexstirpation	27	40%	} Exstirpation	30	44%
Rektumexstirpation und Hemikolektomie links	2	3%			
Restproktokolektomie nach subtotaler Kolektomie	1	1%			
Exenteration	14	21%	Exenteration	14	21%

Des Weiteren haben wir verschiedene Merkmale des Patienten, des Primärtumors und des Lokalrezidivs bezüglich ihres Einflusses auf die Resektabilität und R0-Resektionsrate des Lokalrezidivs untersucht. Das Patientenalter und Geschlecht sowie die Höhe des Primärtumors und eine neoadjuvante Therapie des Lokalrezidivs hatten keinen Einfluss auf die Resektabilität und R0-Resektionsrate. Hingegen beeinflussten die pT- und pN-Kategorie, der Malignitätsgrad und die Operationsmethode des Primärtumors sowie der CEA-Wert bei Rezidivdiagnose, der intra- bzw. extraluminale Lagetyp des Lokalrezidivs sowie die rpT- und rM-Kategorie die Resektabilität und R0-Resektionsrate statistisch signifikant (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnis der chirurgischen Behandlung

Merkmal	Ausprägung	R0-Rate	p	Re-sektionsrate	p
Alter des Patienten	<60	31%	0,469	51%	0,144
	60-69	29%		41%	
	70-79	43%		57%	
	80-89	23%		23%	
Geschlecht	männlich	31%	0,398	47%	0,508
	weiblich	34%		46%	
Höhe des PT	oberes Drittel	21%	0,237	57%	0,978
	unteres Drittel	37%		48%	
	mittleres Drittel	40%		49%	
pT-Kategorie PT	pT1	65%	<0,001	77%	<0,001
	pT2	45%		68%	
	pT3	20%		33%	
	pT4	15%		23%	
pN-Kategorie PT	pN0	37%	0,007	54%	0,009
	pN1	11%		25%	
	pN2	14%		28%	
Malignitätsgrad PT	Grad 1 oder 2	39%	0,031	54%	0,031
	Grad 3 oder 4	20%		34%	
Operation des PT	eingeschränkt	76%	<0,001	86%	<0,001
	ant. Resektion	27%		44%	
	Exstirpation	13%		26%	
Neoadjuvante Therapie des LR	ja	30%	0,371	54%	0,207
	nein	33%		15%	
Lagetyp des LR	(auch) Darmwand	45%	<0,001	59%	0,002
	nur extraluminal	17%		33%	
CEA bei LR-Diagnose	0-4 ng/ml	53%	<0,001	68%	<0,001
	5-50 ng/ml	27%		42%	
	>50 ng/ml	8%		21%	
M-Kategorie LR	rM0	49%	<0,001	60%	<0,001
	rM1	8%		28%	
Rezidiveingriffe vorher?	nein	36%	0,031	50%	0,057
	ja	15%		69%	
pT-Kategorie LR	rpT1/2	100%	<0,001	100%	<0,001
	rpT3	58%		74%	
	rpT4	21%		41%	

PT = Primärtumor, LR = lokoregionäres Rezidiv

4.5.4 Komplikationen der chirurgischen Therapie des Lokalrezidivs

Von den 69 Patienten, welche unter kurativer Intention reoperiert wurden, verstarben 8 (12%) Patienten postoperativ.

Davon verstarb ein 72-jähriger Patient am ersten Tag nach Rektumexstirpation an einem akuten Myokardhinterwandinfarkt, eine 60-jährige Patientin verstarb in der vierten Woche nach einer multiviszeralen Resektion an einer nicht beherrschbaren Ösophagusvarizenblutung bei nutritiv toxischer Leberzirrhose.

Die übrigen 6 Patienten verstarben innerhalb von 2 Monaten nach dem Rezidiveingriff - darunter eine Beckenexenteration und eine anteriore Rektumresektion mit gleichzeitiger Hemihepatektomie rechts – an septischem Multiorganversagen.

4.5.5 Multivariate Analyse

In der multivariaten Analyse erwiesen sich nur die rM-Kategorie, der CEA-Wert bei Rezidivdiagnose und die Operationsmethode des Primärtumors als statistisch unabhängige Einflussfaktoren. (Tabellen 8 und 9)

Tabelle 8: Codierungen kategorialer Variablen

Merkmal		Häufigkeit	Parameterkodierung
M-Kategorie des Lokalrezidivs	rM0	72	1
	rM1	53	0
CEA vor Rezidiv	<5 ng/l	53	1
	5 ng/l und mehr	72	0
OP (PT)	limitiert	24	1
	radikal	101	0

Tabelle 9: Ergebnis der logistischen Regression mit der abhängigen Variablen „R0-Resektion des lokoregionären Rezidivs“

Merkmal	Signifikanz	Exp(B)	Konfidenzintervall für Exp(B)	
			Unterer Wert	Oberer Wert
Radikaloperation des PT	0,000	13,521	3,448	53,025
CEA 5 ng/l und mehr	0,004	4,168	1,568	11,084
rM1	0,000	13,418	3,870	46,522

4.6. Spätergebnisse

Alle Patienten wurden bis zu ihrem Tod oder bis zum 31.12.2003 nachbeobachtet. Zwischenzeitlich sind 103 der 148 Patienten verstorben.

4.6.2 Alle Patienten

Die 5-Jahres-Überlebensrate für alle 148 Patienten beträgt $17 \pm 5\%$, die mediane Überlebenszeit 19 ± 3 Monate (Abbildung 5).

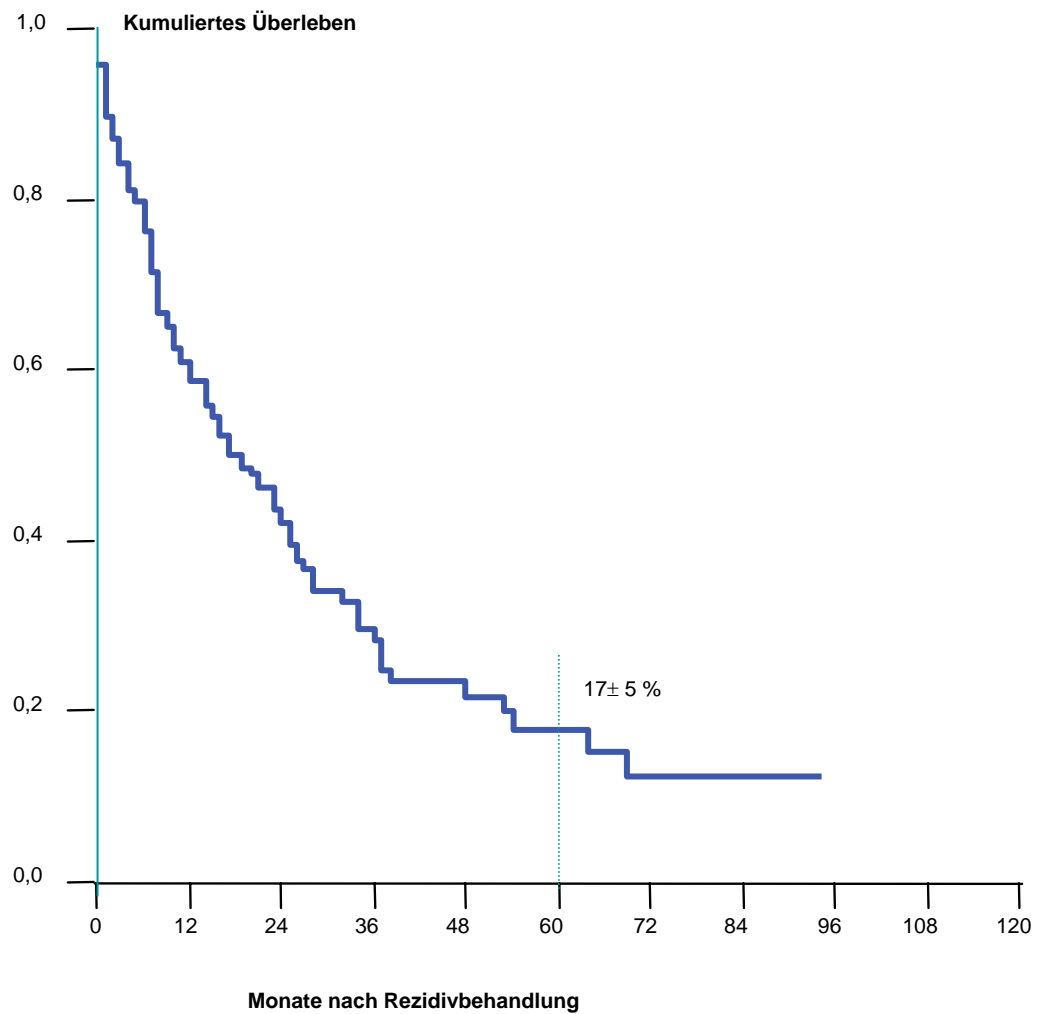


Abbildung 5: Überlebensrate aller 148 Patienten

Unabhängig von der Behandlung zeigten sich Unterschiede im Überleben in Abhängigkeit von dem pathologischen Stadium des Primärtumors. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant zwischen Stadium I und III ($p < 0,0001$), Stadium I und IV ($p=0,0302$) sowie Stadium II und III ($p=0,0155$)(Abbildung 6).

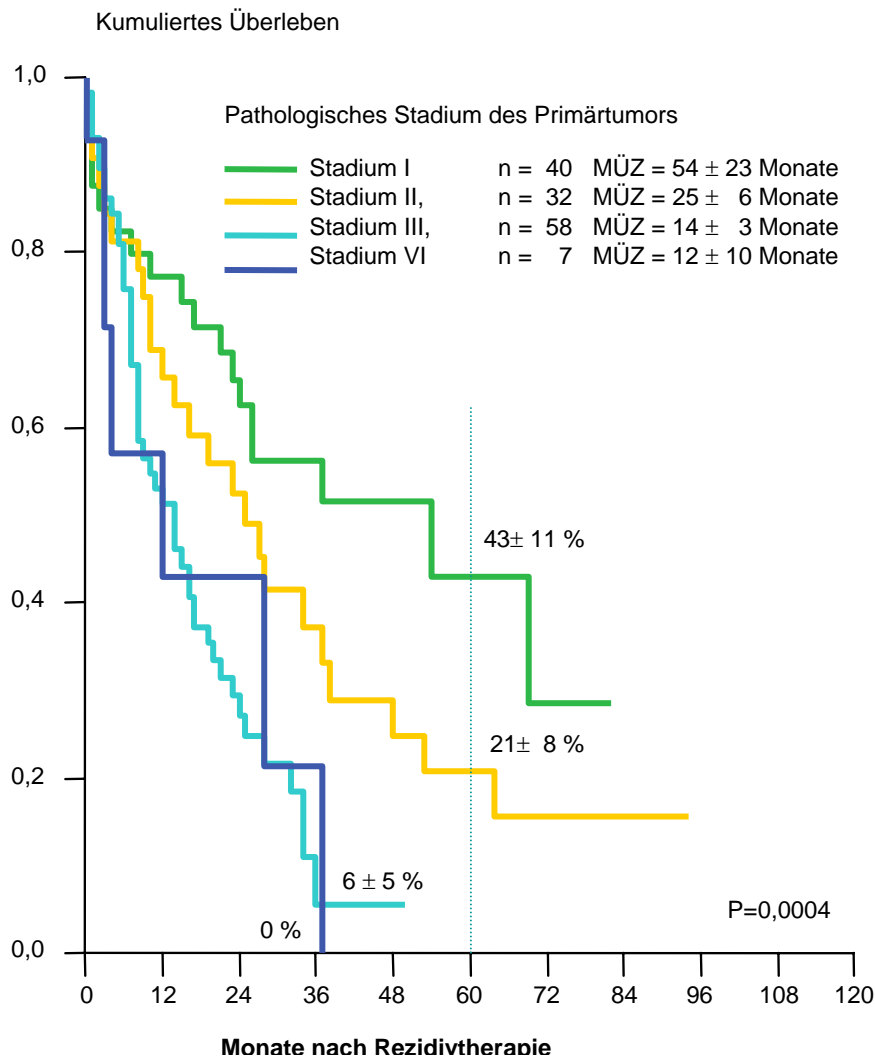


Abbildung 6: Überlebensraten in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium des Primärtumors.

Die chirurgische Therapie des lokoregionären Rezidivs führte ebenfalls zu unterschiedlichen Überlebensraten. Hier ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen nicht Resezierten und R0-Resezierten ($p<0,0001$) sowie

zwischen R0- und R2-Resektion ($p=0,0026$). Der Unterschied zwischen R1- und R2-Resektion ist gerade eben nicht mehr statistisch signifikant ($p=0,0636$), der Unterschied zwischen R0- und R1-Resektion nicht signifikant ($p=0,3675$) (Abbildung 7).

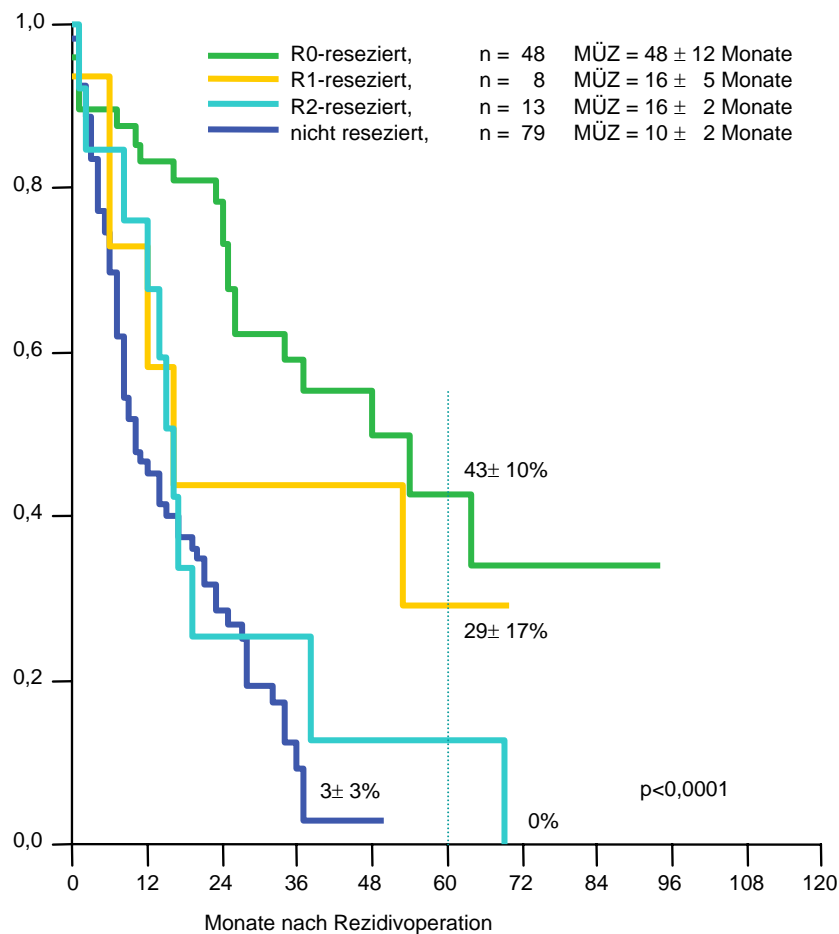


Abbildung 7: Überlebensraten in Abhängigkeit von der Resektion und der R-Klassifikation des lokoregionären Rezidivs.

Von den nicht R0-Resezierten haben bislang 2 Patienten länger als 5 Jahre gelebt. Der R2-resezierte Patient ist nach 69 Monaten verstorben, der andere lebt nach R1-Resektion und kurativer Nachbestrahlung derzeit ohne Hinweis auf Rezidivtumor.

4.6.2 Kurativ resezierte Patienten

Von den kurativ resezierten Patienten verstarben 5 postoperativ. Von den restlichen 43 Patienten sind zwischenzeitlich 16 verstorben. Unter Ausschluss der postoperativen Sterblichkeit beträgt die 5-Jahres-Überlebenrate der R0-Resezierten $48 \pm 11\%$, die der nicht R0-resezierten $8 \pm 4\%$ ($p < 0,0001$) (Abbildung 8).

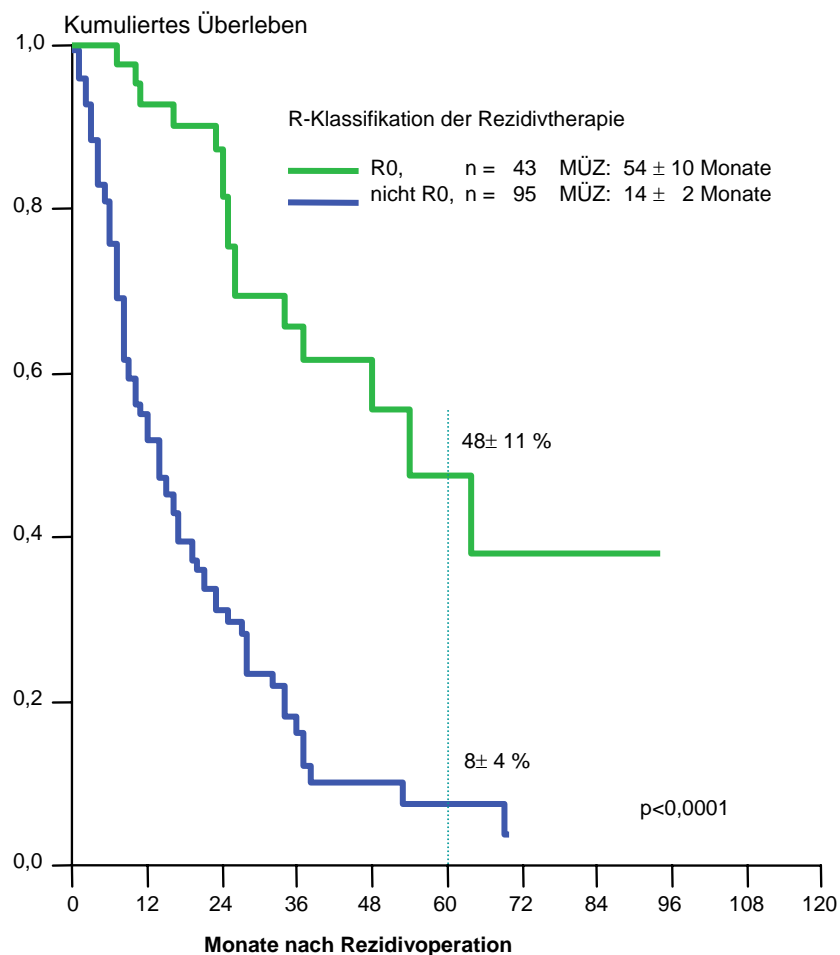


Abbildung 8: Überlebensraten in Abhängigkeit von der R-Klassifikation des lokoregionären Rezidivs.

Das tumorfreie Intervall zwischen R0-Resektion des Primärtumors und R0-Resektion des lokoregionären Rezidivs beeinflusste die Überlebensrate nicht statistisch signifikant (Abbildung 9).

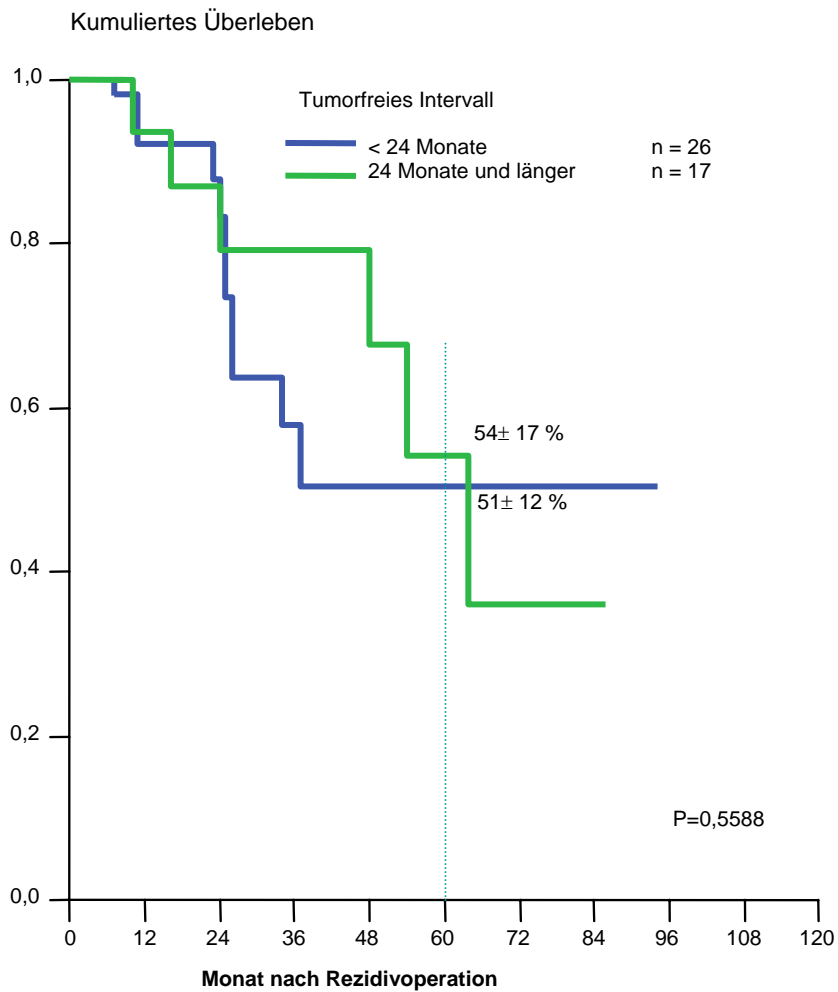


Abbildung 9: Überlebensraten in Abhängigkeit vom tumorfreien Intervall

Die 5-Jahres-Überlebensraten der kurativ nachresezierten Patienten zeigten eine signifikante Abhängigkeit vom Stadium des Primärtumors. Sowohl die pT- als auch die pN-Kategorie beeinflussen die Prognose nach Re-Resektion, letztere statistisch signifikant ($p = 0,0038$). Bei den pathologischen Stadien fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Stadium I und II, wohl aber ein statistisch signifikanter bzw. fast statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Stadien I und III ($p=0,0049$) und den Stadien II und III ($p=0,0502$) (Abbildung 10 und Abbildung 11).

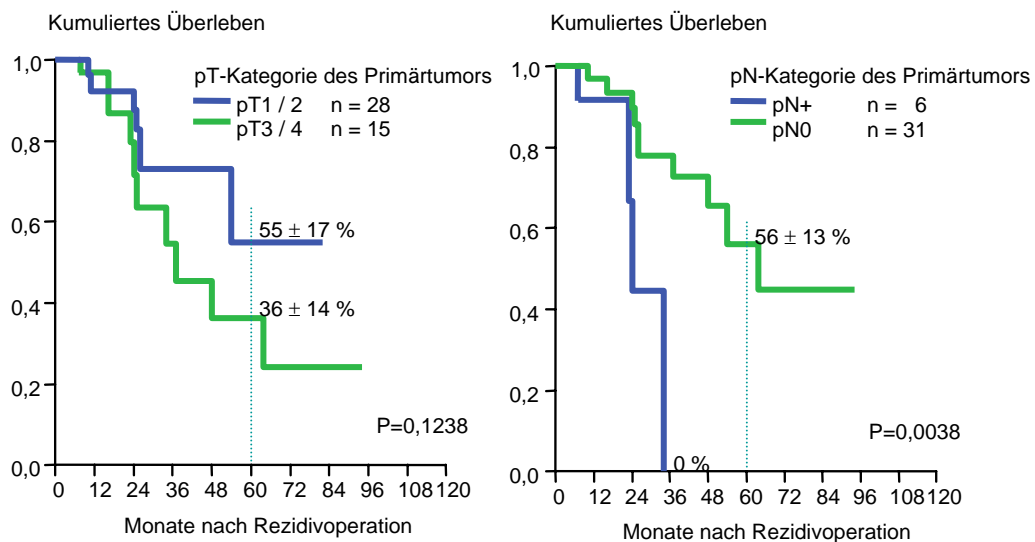


Abbildung 10: Überlebensraten in Abhängigkeit von pT- und pN-Kategorie des Primärtumors

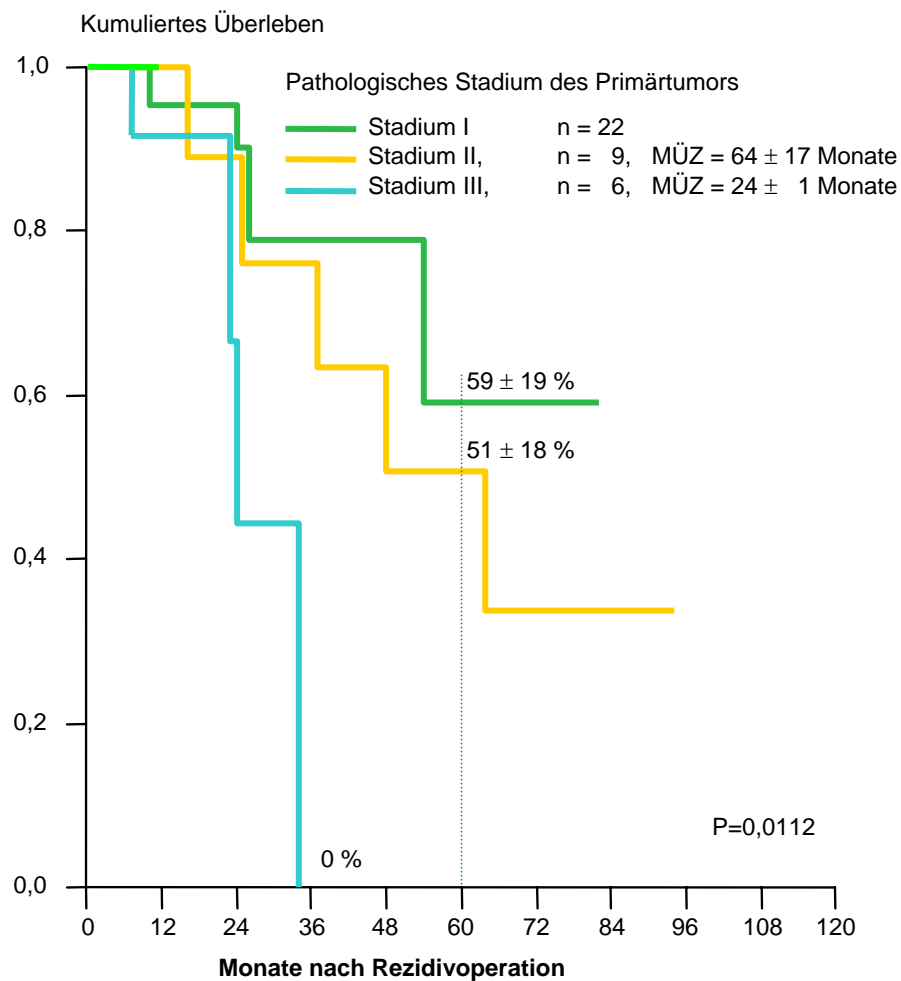


Abbildung 11: Überlebensraten in Abhängigkeit vom pathologischen Stadium des Primärtumors

Der Malignitätsgrad des Primärtumors beeinflusste die 5-Jahres-Überlebensraten nicht statistisch signifikant ($p=0,8334$). Allerdings wurden nur 7 Patienten mit einem high grade Karzinom kurativ reresziert.

Ebenfalls ohne Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensraten blieben eine neoadjuvante Therapie vor der Re-Resektion des lokoregionären Rezidivs ($p=0,7344$), der vor der Re-Resektion gemessene CEA-Wert im peripheren Blut

($p=0,6176$) und die kurative Entfernung eines anderen Tumorrezidivs vor der kurativen Operation des lokoregionären Rezidivs ($p=0,4262$).

Von den 18 Patienten, die nach lokaler Exzision des Primärtumors ein lokoregionäres Rezidiv erlitten, sind nach kurativer Re-Resektion bisher nur 4 verstorben, was zu einer 5-Jahres-Überlebensrate von $71 \pm 13 \%$ gegenüber einer 5-Jahres-Überlebensrate von $38 \pm 14 \%$ nach vorangegangener radikaler Operation des Primärtumors führt ($p=0,3635$).

Keine der untersuchten Eigenschaften des lokoregionären Rezidivtumors zeigte einen statistisch signifikanten Einfluss auf die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten.

Die 5-Jahres-Überlebensraten der 4 Patienten, bei denen gleichzeitig Fernmetastasen komplett entfernt wurden glich mit $33 \pm 27 \%$ derjenigen der 39 rM0-Patienten mit $49 \pm 12 \%$ ($p = 0,6247$).

Die 5-Jahres-Überlebensrate der 11 Patienten mit nur extraluminär gelegenen Lokalrezidiv glich mit $47 \pm 27 \%$ derjenigen der 32 Patienten mit auch die Darmwand infiltrierendem Lokalrezidiv mit $49 \pm 13 \%$ ($p=0,9968$).

Ausgedehnte Operationen im Sinne von multiviszeralen Resektionen bei organübergreifenden Lokalrezidiven brachten für die 39 betroffenen Patienten ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten wie für die 30 Patienten ohne multiviszeralen Resektionen ($p=0,6486$). Beschränkt man sich auf die R0-Resektionen, so ergibt sich für die 22 Patienten mit multiviszeraler Resektion eine 5-Jahres-Überlebensrate von $28 \pm 14 \%$ gegenüber $73 \pm 12 \%$ bei den übrigen 21 Patienten ($p=0,0697$) (Abbildung 12).

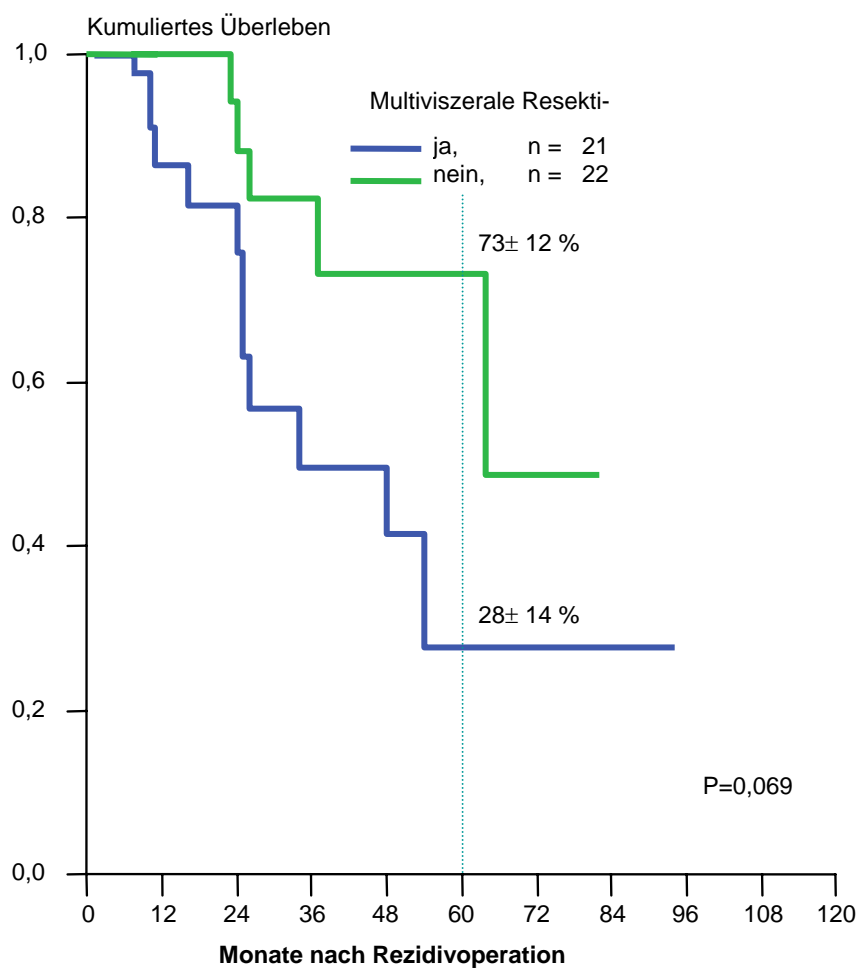


Abbildung 12: Überlebensraten in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Resektion des lokoregionären Rezidivs

5. Diskussion

5.1. Demographische Daten

Der Altersmedian der 148 Patienten beträgt 63 Jahre bei einem Range von 30 bis 87 Jahren und liegt damit im Vergleich mit anderen Arbeiten an der oberen Kante. In der Literatur schwankten die Angaben für den Altersmedian der wegen eines lokoregionalen Rektumkarzinomrezidivs behandelten Patienten zwischen 52 und 64 Jahren (Bozzetti et al. 1997, Delpero et al. 1998, Garcia-Aguilar et al. 2001).

Der Median des rezidivfreien Intervalls zwischen der Primäroperation und der Rezidivbehandlung beträgt 21 Monate. In der Literatur werden hierfür Zeitspannen von 12,8 bis 33 Monaten angegeben (Bozzetti et al. 1997, Delpero et al. 1998, Garcia-Aguilar et al. 2001).

5.2. Die Resektabilität

5.2.1 Die Resektionsrate

Insgesamt haben wir bei 47% aller Patienten einen resezierenden Rezidiveingriff vorgenommen. Dieser Anteil ist im Vergleich mit den Angaben der Literatur der letzten Jahre klein, obwohl wir die OP-Indikation oft sehr großzügig gestellt haben (Tabelle 10). Es lässt sich jedoch damit erklären, dass wir in unserer Betrachtung alle Patienten mit der Diagnose Lokalrezidiv berücksichtigt haben, während viele andere Autoren, die als primär inoperabel eingeschätzten Patienten oder Patienten mit Fernmetastasen von vornherein ausgeschlossen haben.

Tabelle 10: Resektionsraten von Lokalrezidiven aus verschiedenen, vergleichbaren Arbeiten der letzten Jahre

Autor	Jahr	Patientenzahl	Resezierte LR (%)
Garcia-Aguilar et al.	2001	87	74
Hahnloser et al.	2003	429	71
Mohiuddin et al.	1997	39	79
Saito et al.	1998	58	62
Salo et al.	1999	131	79
Schumpelick et al.	1995	101	77
Suzuki et al.	1996	224	79
Walz et al.	1995	54	80
Jena	2003	148	47

5.2.2 Die R0-Resektionsrate

Die R0-Resektionsrate von 70% der resezierten und 32% der Gesamtgruppe befand sich im Vergleich mit anderen Arbeiten im Mittelfeld (Tabelle 11).

Tabelle 11: R0-Resektionsraten von Lokalrezidiven aus vergleichbaren Arbeiten der letzten Jahre

Autor	Jahr	Patientenzahl	kurative Resektionen (%)
Garcia-Aguilar et al.	2001	87	48
Hahnloser et al.	2003	429	32
Mohiuddin et al.	1997	39	69
Saito et al.	1998	58	47
Salo et al.	1999	131	54
Schumpelick et al.	1995	101	51
Suzuki et al.	1996	224	31
Walz et al.	1995	54	13
Jena	2003	148	32

5.3. Faktoren, welche die Resektabilität und die R0-Resektionsrate beeinflussen

5.3.1 Das Patientenalter

In der Altersgruppe von unter 60 Jahren haben wir bei 51% eine Resektion durchgeführt und eine R0-Resektionsrate von 31% erzielt, in der Altersgruppe von 60 bis 69 Jahren erfolgte bei 41% der Patienten eine Resektion mit einer R0-Resektionsrate von 29%, in der Altersgruppe von 70 bis 79 Jahren führten wir bei 57% Patienten eine Resektion durch, wobei wir bei 43% eine R0-Resektion erzielten.

In der Altersgruppe der 80 bis 89 jährigen Patienten erfolgte bei 23% eine Resektion, diese Patienten wurden allesamt R0-resiziert. Diese Unterschiede sind statistisch nicht signifikant.

Bis auf eine Arbeit (Garcia-Aguilar et al. 2001), in welcher nachgewiesen wurde, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit kurativer Resektion des Rektumkarzinomrezidivs jünger war, als das Durchschnittsalter jener Patienten, bei denen keine oder eine palliative Resektion ausgeführt wurden ($p=0,049$), wurden in der Literatur bisher keine statistisch signifikanten Unterschiede der Resektabilität in Abhängigkeit des Patientenalters beschrieben.

5.3.2 Das Geschlecht

Ebenso fanden wir keinen geschlechtsabhängigen Unterschied in der Resektabilität der Rektumkarzinomrezidive. Von den weiblichen Patienten wurde bei 46% eine Resektion durchgeführt, bei 34% konnte eine R0-Resektion erreicht werden, von den männlichen Patienten wurden 47% reseziert, bei 31% wurde eine R0-Resektion erzielt. Während 2 verschiedene Arbeiten statistisch signifikant bessere R0-Resektionsraten bei Frauen ermittelten (Lopez-Kostner et al.

2001, Law und Chu 2000), fanden die übrigen Autoren ebenso wie wir keinen geschlechtsspezifischen Vorteil bezüglich der Resektabilität.

5.3.3 Das pathologische Stadium des Primärtumors

Während bei 77% der Lokalrezidive nach T1 Primärtumor und 68% nach T2 Primärtumor eine Resektion gewagt wurde, konnten die Lokalrezidive nach T3 und T4 Primärkarzinom nur zu 33% bzw. zu 23% reseziert werden ($p < 0,001$).

Der Anteil der kurativen Resektionen auf die Gesamtzahl der behandelten Lokalrezidive beläuft sich bei den T1 Primärtumoren auf 65% und bei den T2 Primärtumoren auf 45%. Eine kurative Resektion war bei T3 und T4 Primärtumoren nur zu 20% bzw. 15% möglich ($p < 0,001$).

Die Resektionsrate von Lokalrezidiven mit Primärtumor ohne Lymphknotenbefall (pN0) war 54%. Eine Resektion von Lokalrezidiven mit nodal positiven Primärtumoren (pN1, pN2) war jedoch nur noch zu 22% bzw. 28% möglich ($p = 0,009$).

Eine R0-Resektion des Lokalrezidivs konnte bei nodal negativen Primärtumoren (pN0) zu 37%, bei nodal positiven Primärtumoren (pN1, pN2) nur zu 11% bzw. 14% erreicht werden ($p = 0,007$).

Die Lokalrezidive von Primärtumoren mit unbekanntem Lymphknotenstatus (NX) wurden zu 80% reseziert, eine kurative Resektion wurde bei 69% erzielt. Die Ursache für das gute Ergebnis dieser Gruppe (NX) ist am ehesten darin zu finden, dass in diesen Fällen Lokalrezidive vorlagen, deren Primärtumoren sich noch in einem frühen Stadium befanden und mit eingeschränkten Operationsmethoden (endoskopische Polypektomie, TEM, transanale Exzision, Segmentresektion) reseziert wurden, bei denen keine Lymphknoten mit entfernt werden.

Eine Arbeit aus Minnesota hat ebenfalls einen statistisch signifikanten ($p = 0,004$) Einfluss des pathologischen Stadiums des Primärtumors auf die Re-

sektabilität bzw. R0-Resektabilität des Lokalrezidivs aufweisen können (Garcia-Aguilar et al. 2001).

T- und N-Kategorie des Primärtumors wurden nach unserem Kenntnisstand in der Literatur bezüglich der Resektabilität des Lokalrezidivs bisher nicht getrennt voneinander betrachtet.

5.3.4 Der Malignitätsgrad des Primärtumors

Die Lokalrezidive, deren Primärtumoren einen Malignitätsgrad von 1 oder 2 hatten wurden zu 54% reseziert, die Lokalrezidive, deren Primärtumoren einen Malignitätsgrad von 3 oder 4 hatten, konnten zu 34% reseziert werden ($p=0,031$).

Eine R0-Resektion war bei einem Malignitätsgrad von 1 oder 2 zu 39%, bei einem Malignitätsgrad des Primärtumors von 3 oder 4 jedoch nur zu 20% möglich ($p=0,031$).

Auch andere vergleichbare Arbeiten haben gezeigt, dass der Malignitätsgrad des Primärtumors die Resektionsrate und R0-Resektionsrate des Lokalrezidivs statistisch signifikant ($p=0,044$) beeinflusst (Garcia-Aguilar et al. 2001).

5.3.5 Die Primäroperation

Einige vergleichbare Arbeiten der letzten Jahre beschreiben eine statistisch signifikant bessere Resektabilität der Lokalrezidive nach Sphinktererhaltender Primäroperation, also tiefer anteriorer Resektion gegenüber abdominoperinealer Exstirpation (Garcia-Aguilar et al. 2001).

Unsere Arbeit konnte diese Ergebnisse bestätigen. Je ausgedehnter die Primäroperation war, desto schlechter war die Resektabilität und desto niedriger war die R0-Resektionsrate.

Die Lokalrezidive, welche nach eingeschränkter Operation des Primärtumors auftraten, wurden zu 86% reseziert, nach anteriorer Rektumresektion entstandene Lokalrezidive wurden zu 44% reseziert, nach vorangegangener Exstirpation waren nur 26% der Lokalrezidive noch resezierbar ($p < 0,001$).

Während bei Lokalrezidiven nach eingeschränkter Primäroperation eine R0-Resektion zu 76% möglich war, konnte nach primärer anteriorer Resektion nur bei 27% und nach primärer Exstirpation nur bei 13% ein kurativer Rezidiveingriff erfolgen ($p < 0,001$).

5.3.6 Die Lokalisation des Lokalrezidivs

Von den Anastomosenrezidiven und den überwiegend die Darmwand infiltrierenden Lokalrezidiven wurden 59% reseziert, von den extraluminal gelegenen Lokalrezidiven wurden 33% reseziert ($p = 0,002$).

Eine kurative Resektion war bei 45% der Darmwandrezidive und bei 17% der extraluminal gelegenen Lokalrezidive möglich ($p < 0,001$).

Auch die Arbeitsgruppe von Siewert fand eine statistisch signifikant bessere R0-Resektionsrate von Lokalrezidiven mit Bezug zum Darmlumen gegenüber solchen ohne Bezug zum Darmlumen ($p < 0,05$) (Huber und Siewert 1993).

5.3.7 Der CEA-Spiegel bei Rezidivdiagnose

Bei 84% der Patienten wurde bei Diagnose des Lokalrezidivs das Carcinoembryonale Antigen bestimmt. Es zeigte sich, dass die Resezierbarkeit und R0-Resektionsrate von einer Erhöhung des mit der Tumormasse korrelierenden CEA-Spiegels abhängt.

Bei 68% der Patienten mit normwertigem CEA (<5 ng/ml) wurde eine Resektion des Lokalrezidivs durchgeführt. Bei Patienten mit einem CEA-Spiegel von 5-50 ng/ml war zu 42% eine Resektion möglich, bei einem CEA-Spiegel von über 50 ng/ml war nur noch zu 21% eine Resektion möglich ($p<0,001$). Die Lokalrezidive der Patienten mit normwertigem CEA wurden zu 53% kurativ reseziert. Bei einem CEA-Anstieg von bis zu 50 ng/ml und über 50 ng/ml waren nur noch in 27%, bzw. 8% der Fälle eine kurative Resektionen möglich ($p<0,001$).

In der Literatur fand sich nur eine Arbeit, in welcher die Resektabilität in Abhängigkeit des präoperativen CEA-Spiegels untersucht wurde. Es zeigte sich hier, dass der präoperative CEA-Spiegel oder dessen Erhöhung sich nicht signifikant zwischen palliativ und kurativ resezierten Patienten unterschied (Law et al. 2000).

5.3.8 Das Tumorstadium des Lokalrezidivs

Einen weiteren Einfluss auf die Resektabilität und die R0-Resektionsrate hat das Tumorstadium des Lokalrezidivs selbst. Dabei erwiesen sich die rpT- Kategorie und die rM-Kategorie als statistisch signifikant.

Insgesamt befanden sich 11 Lokalrezidive im Stadium rpT1/2, diese wurden allesamt R0-reseziert. Eine Resektion erfolgte bei 74% der rpT3 und 41% der rpT4 Lokalrezidive ($p<0,001$).

Bei den rpT3 Lokalrezidiven konnte zu 58%, bei den rpT4 Rezidiven nur zu 21% eine kurative Resektion erfolgen ($p<0,001$).

Lokalrezidive ohne Fernmetastasen wurden zu 60% reseziert und zu 49% R0-reseziert, während Lokalrezidive mit Fernmetastasen nur zu 28% reseziert und zu 8% R0-reseziert werden konnten ($p<0,001$).

Da in den meisten vergleichbaren Arbeiten Lokalrezidive mit gleichzeitiger Fernmetastasierung ausgeschlossen wurden, gibt es in der Literatur leider keine vergleichbaren Untersuchungen hierzu.

5.3.9 Neoadjuvante Therapie

27 (18%) der 148 Patienten, die als primär inoperabel eingeschätzt wurden, erhielten mit dem Ziel, ein down staging zu erreichen, eine neoadjuvante Therapie. 15 (55%) dieser Patienten wurden anschließend operiert, dabei wurde bei 8 (33%) Patienten eine R0-Situation erreicht. Die Durchführung einer neoadjuvanten Therapie hatte jedoch keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Resektabilität und R0-Resektionsrate insgesamt aufweisen können. Wir konnten somit zwar aufweisen, dass die neoadjuvante Therapie eine Bedeutung zur Konditionierung eines initial nicht resektablen Tumors hat, jedoch lässt sich damit nicht feststellen, ob es einen generellen Vorteil einer neoadjuvanten Therapie gegenüber der sofortigen Operation hinsichtlich der Resektabilität und R0-Resektabilität gibt.

Lehnert beschreibt eine bis zu 50 % erhöhte R0-Resektabilität durch den Einsatz eines multimodalen Therapiekonzeptes aus Chemotherapie mit 5-Fluoruracil und Leucovorin sowie externer und intraoperativer Radiotherapie (Lehnert et al. 2004).

5.3.10 Weitere Faktoren, welche die Resektabilität beeinflussen können

Huguier et al. fanden heraus, dass neben der Primäroperation auch das Vorhandensein von Symptomatik und die Epoche, in welcher die Primäroperation stattfand einen signifikanten Einfluss auf die Resektabilität des Lokalrezidivs haben. In den Jahren 1970 bis 1982 wurden nur 11% der diagnostizierten Lo-

kalrezidive nach Rektumkarzinom reseziert, wohingegen zwischen 1983 und 1995 60% der diagnostizierten Lokalrezidive reseziert wurden ($p < 0,001$) (Huguier und Houry 1998).

Die Lokalrezidive mit Symptomatik waren mit 37% gegenüber den asymptomatischen Lokalrezidiven mit 75% deutlich schlechter resektabel (Huguier und Houry 1998).

Hahnloser et al. fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied der R0-Resektionsrate zwischen asymptomatischen und symptomatischen, aber schmerzfreien Lokalrezidiven. Jedoch zeigte sich zwischen Lokalrezidiven ohne jede Symptomatik gegenüber solchen mit Schmerzsymptomatik ein statistisch signifikanter Unterschied in der R0-Resektionsrate ($p = 0,001$).

5.4. Faktoren, welche die Überlebenszeit beeinflussen

Die 5-Jahresüberlebensrate, mediane Überlebenszeit aller 148 Patienten lag bei 17% bzw. 19 Monaten. In der Literatur werden 5-Jahresüberlebensraten der Gesamtgruppen aller untersuchter Patienten von 10 bis 25% angegeben (Tabelle 12).

Tabelle 12: 5-Jahresüberlebensraten aus vergleichbaren Arbeiten der letzten Jahre

Autor	Jahr	Patientenzahl n	5-Jahresüberlebens- wahrscheinlichkeit (%)
Garcia-Aguilar et al.	2001	87	23
Hahnloser et al.	2003	429	25
Salo et al.	1999	131	24
Schumpelick et al.	1995	101	10
Jena	2005	148	17

5.4.1 Das pathologische Stadium des Primärtumors (pT- und pN-Kategorie)

Wir fanden unabhängig von der Therapie des Lokalrezidivs statistisch signifikante Unterschiede in der 5-Jahresüberlebensrate in Abhängigkeit vom primären Tumorstadium (Abbildung 6). Je weiter fortgeschritten der Primärtumor war, desto niedriger war die 5-Jahresüberlebensrate des Lokalrezidivs.

Betrachtet man nur die Gruppe der Patienten mit R0-resezierten Lokalrezidiven, so findet man auch hier einen statistisch signifikanten Einfluss des pathologischen Stadiums des Primärtumors auf die 5-Jahresüberlebensrate, während sich zwischen Stadium I und II nur graduelle Nuancen finden, signalisiert ein früheres Stadium III deutlich schlechtere Erfolgsaussichten ($p=0,0112$) (Abbildung 11).

Vergleichbare Arbeiten in der Literatur konnten dies nicht bestätigen (Salo et al. 1999, Gagliardi et al. 1995, Suzuki et al. 1996). Suzuki fand bessere 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensraten bei Primärtumoren im Stadium I und II gegenüber Stadium III, jedoch waren diese Unterschiede nicht statistisch signifikant ($p=0,186$) (Suzuki et al. 1996).

Betrachtet man die T- und die N-Kategorie des Primärtumors separiert voneinander, so erreicht die T-Kategorie zwar keine statistisch signifikante Trennung, die initiale N-Kategorie beeinflusst jedoch die Erfolgsaussichten einer Reintervention erheblich.

Law et al. haben ebenfalls die N-Kategorie des Primärtumors hinsichtlich des Langzeitüberlebens nach Rezidivtherapie untersucht, aber keinerlei Einfluss nachweisen können (Law et al. 2000).

5.4.2 Lagetyp des Lokalrezidivs

In Bezug auf die Gesamtgruppe der untersuchten Patienten haben verschiedene Autoren eine statistisch signifikant bessere 5-Jahresüberlebensrate für Pati-

enten mit einem intraluminal gelegenen gegenüber einem extraluminal lokalisierten Lokalrezidiv beschrieben (Delpero et al. 1998, Huber und Siewert 1993, Walz et al. 1995).

Eine Arbeit hat eine statistisch signifikant günstigere 5-Jahresüberlebensrate nach intraluminalem Lokalrezidiv bezogen auf alle mit kurativer Intention operierten Patienten feststellen können ($p=0,0021$) (Salo et al. 1999).

Wir konnten jedoch nachweisen, dass der Lagetyp des Lokalrezidivs nach kurativer Reoperation keinen Einfluss mehr auf die 5-Jahresüberlebensrate hat ($p=0,9968$).

5.4.3 CEA-Wert bei Diagnosestellung des Lokalrezidivs

Ebenso hat der CEA-Wert bei Rezidivdiagnose, welcher erheblich die Chance einer R0-Resektion bestimmt, die 5-Jahresüberlebensrate nach einer solchen kurativen Reintervention nicht beeinflusst ($p=0,6176$).

Hierzu gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. Während einige Autoren ebenfalls keinen Einfluss des präoperativen CEA-Wertes auf das Langzeitüberleben feststellen konnten (Cunningham et al. 1997, Law und Chu 2000), haben Andere über eine schlechtere Langzeitprognose bei präoperativ erhöhtem CEA-Spiegel berichtet (Salo et al. 1999, Yamada et al. 2001).

Wanebo et al. berichteten über eine schlechtere 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit einem präoperativen CEA-Wert von über 10ng/ml (Wanebo et al. 1999).

Eine Arbeit aus Großbritannien beschreibt zwar keinen Einfluss des präoperativen CEA-Spiegels, aber vielmehr einen statistisch signifikanten Einfluss des postoperativen CEA-Spiegels auf das Langzeitüberleben (Gagliardi et al. 1995).

5.4.4 Neoadjuvante Therapie des Lokalrezidivs

Wie eine gerade veröffentlichte Arbeit aufzeigt, wird das tumorfreie Überleben nach kurativer chirurgischer Therapie des Rektumkarzinoms statistisch signifikant vom Grad der Tumorregression nach absolvierter neoadjuvanter Radiochemotherapie beeinflusst (Rödel et al. 2005).

Es ist jedoch nach unserem Wissen bisher noch nicht erforscht, ob dies auch für die neoadjuvante Therapie des lokoregionalen Rektumkarzinomrezidivs zutrifft.

Wir konnten hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate nach kurativer Reintervention keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen neoadjuvant therapierten und nicht vorbehandelten, sofort reoperierten Patienten nachweisen ($p=0,7344$).

Während auch andere Autoren (Gagliardi et al. 1995, Walz et al. 1995) keinen Einfluss einer neoadjuvanten Therapie auf das Langzeitüberleben beschreiben, fanden Mannaerts et al. ein statistisch signifikant besseres Langzeitüberleben bei Patienten mit kurativ reoperierten Lokalrezidiven, welche zusätzlich neoadjuvant vorbestrahlt wurden und eine intraoperative Strahlentherapie erhielten gegenüber solchen kurativ operierten, die keine multimodale Therapie erhielten (Mannaerts et al. 2001). Eine signifikant bessere 5-Jahresüberlebensrate von intraoperativ bestrahlten Lokalrezidiven gegenüber nicht bestrahlten hat auch eine japanische Studie gezeigt (Hashiguchi et al. 1999).

Hohenberger et al. beschrieben eine multimodale Therapie im Sinne von präoperativer Radio-(Chemo-)therapie in Kombination mit einer intraoperativen Strahlentherapie nach Rezidivexstirpation und gegebenenfalls zusätzlicher postoperativer Strahlenaufsättigung, die gegenüber der alleinigen chirurgischen Therapie das Langzeitüberleben begünstigen (Hohenberger et al. 1992).

Einige weitere Autoren berichteten ebenfalls über ein trendmäßig jedoch auch nicht statistisch signifikant besseres 5-Jahresüberleben nach Strahlentherapie und resezierendem Eingriff, als nach alleiniger Rezidivoperation (Arbogast et al. 1996, Lehnert et al. 2004, Schumpelick und Braun 1995, Wiggers et al. 1996).

Eine schwedische Studie beschreibt ein schlechteres Langzeitüberleben von Patienten mit reoperierten und zusätzlich bestrahlten Lokalrezidiven gegenüber reoperierten Lokalrezidiven ohne neoadjuvante Therapie, jedoch ohne Angabe einer Signifikanz (Frykholm et al. 1995).

Eine Arbeit aus Japan berichtet außerdem über eine niedrigere Rerezidivrate bei neoadjuvant behandelten Lokalrezidiven (Saito et al. 1998).

5.4.5 Die Radikalität der Re-Operation - R-Klassifikation des Lokalrezidivs

Die 5-Jahresüberlebensrate, mediane Überlebenszeit lag bei den nicht resezierten und R1/R2-resezierten Lokalrezidiven bei 7% bzw. 12 Monaten.

Bei den R0-Resezierten Lokalrezidiven ermittelten wir eine 5-Jahresüberlebensrate, mediane Überlebenszeit von 43% bzw. 48 Monaten. Es hat sich gezeigt, dass das Langzeitüberleben signifikant von der Radikalität der Rezidivoperation beeinflusst wird. In der Literatur sind ähnliche Ergebnisse beschrieben (Tabellen 13 und 14).

Tabelle 13: 5-Jahresüberlebensraten nach palliativer Resektion aus vergleichbaren Arbeiten der letzten Jahre

Autor	Jahr	Patientenzahl n	5-Jahresüberlebens- wahrscheinlichkeit nach palliativer Resektion (R1/R2) (%)
Garcia-Aguilar et al.	2001	87	6
Hahnloser et al.	2003	429	16
Saito et al.	1998	58	0
Salo et al.	1999	131	23/9
Schumpelick et al.	1995	101	0
Jena	2005	148	29/0

Tabelle 14: 5-Jahresüberlebensraten nach kurativer Resektion aus vergleichbaren Arbeiten der letzten Jahre

Autor	Jahr	Patientenzahl n	5-Jahresüberlebens- wahrscheinlichkeit nach R0-Resektion (%)
Garcia-Aguilar et al.	2001	87	35
Hahnloser et al.	2003	429	37
Saito et al.	1998	58	46
Salo et al.	1999	131	35
Schumpelick et al.	1995	101	21
Suzuki et al.	1996	224	34
Jena	2005	148	43

In der Literatur wird von den meisten Autoren übereinstimmend bestätigt, dass kurativ resezierte gegenüber palliativ resezierten Lokalrezidiven einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil haben (Gagliardi et al. 1995, Garcia-Aguilar et al. 2001, Miller et al. 2000, Miner et al. 2003, Schumpelick und Braun 1995, Suzuki et al. 1996).

Salo et al. fanden eine statistisch signifikant niedrigere 5-Jahresüberlebensrate bei R2-resezierten gegenüber R0- und R1-resezierten Lokalrezidiven ($p=0,029$), jedoch auch wie wir keinen statistisch signifikanten Unterschied des Langzeitüberlebens bei R0- gegenüber R1-Resektionen ($p=0,56$) (Salo et al. 1999).

Übereinstimmend mit allen anderen Autoren konnten wir somit bestätigen, dass die komplette Tumorentfernung, also das Erreichen einer R0-Situation auch im Falle des lokoregionären Rektumkarzinomrezidivs die einzige Chance des Patienten auf ein langfristiges Überleben darstellt.

5.4.6 Ausmaß der Resektion

Wir haben keinen signifikanten Nachteil einer multiviszeralen Resektion gegenüber einer einfachen Resektion bezüglich des 5-Jahresüberlebens feststellen können ($p=0,6486$).

Zwei Autoren bestätigen diese Ergebnisse. Der Unterschied in der 5-Jahresüberlebensrate zwischen limitierten Resektionen und erweiterten Eingriffen im Sinne von multiviszeralen Resektionen war auch hier nicht statistisch signifikant (Hahnloser et al. 2003, Suzuki et al. 1996).

6. Schlussfolgerung

Wie auch andere Arbeiten aus der Literatur bestätigt haben, ist die komplette Tumorentfernung, also das Erreichen einer R0-Situation auch im Falle des lokoregionären Rektumkarzinomrezidivs die einzige Chance des Patienten auf ein langfristiges Überleben.

Daher ist eine aggressive chirurgische Vorgehensweise einschließlich multiviszeraler Resektionen bis hin zur hinteren Beckenexenteration nach wie vor gerechtfertigt (Lehnert und Golling 2001). Limitierend sind Operationsrisiko und die mögliche Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Die Resektabilität eines lokoregionären Rezidivs und die nachfolgende Prognose werden – in unterschiedlicher Weise - von Faktoren des Primärtumors, des Rezidivs und des initialen operativen Vorgehens beeinflusst.

Die Bedeutung der neoadjuvanten Therapie ist zur Konditionierung einer initial nicht resektabel erscheinenden Tumorausdehnung unstrittig; als generelles Konzept, also auch beim primär resektablen Rezidivtumor, erscheint der Stellenwert nach wie vor unklar.

Bei einem pathologischen Stadium III des Primärtumors sollte die Indikation zu einer Rezidivoperation unter kurativem Ansatz sehr individuell und nur nach umfänglicher Diagnostik und offener Besprechung der relativ geringen langfristigen Erfolgsaussichten mit dem Patienten gestellt werden.

7. Literaturverzeichnis

- Altendorf A, Sinn H, Hermanek P, Gall F. 1980. EKIP - Ein System zur Verarbeitung registerbezogener medizinischer Daten, insbesondere klinischer Krebsregister. *EDV in Medizin und Biologie*, 11:102-108.
- Arbogast H, Furst H, Schildberg FW. 1996. Das locoregionäre Rezidiv des Rectumcarcinoms. Chirurgische Therapie und Prognose. *Chirurg*, 67 (6):625-629.
- Bozzetti F, Bertario L, Rossetti C, Gennari L, Andreola S, Baratti D, Gronchi A. 1997. Surgical treatment of locally recurrent rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*, 40 (12):1421-1424.
- Breen RE, Garnjobst W. 1983. Surgical procedures for carcinoma of the rectum. A historical review. *Dis Colon Rectum*, 26 (10):680-685.
- Cunningham JD, Enker W, Cohen A. 1997. Salvage therapy for pelvic recurrence following curative rectal cancer resection. *Dis Colon Rectum*, 40 (4):393-400.
- Delpero JR, Pol B, Le Treut P, Bardou VJ, Moutardier V, Hardwigsen J, Granger F, Houvenaeghel G. 1998. Surgical resection of locally recurrent colorectal adenocarcinoma. *Br J Surg*, 85 (3):372-376.
- Franke J, Rosenzweig S, Reinartz P, Hoer J, Kasperk R, Schumpelick V. 2000. Die Wertigkeit der Positronen-Emissionstomographie (18F-FDG-PET) in der Diagnostik von Rectum-Rezidivcarcinomen. *Chirurg*, 71 (1):80-85.
- Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B. 1995. Treatment of local recurrences of rectal carcinoma. *Radiother Oncol*, 34 (3):185-194.
- Gagliardi G, Hawley PR, Hershman MJ, Arnott SJ. 1995. Prognostic factors in surgery for local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg*, 82 (10):1401-1405.

- Garcia-Aguilar J, Cromwell JW, Marra C, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. 2001. Treatment of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 44 (12):1743-1748.
- Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, Allmer C, Colangelo L, Smalley SR, Haller DG, Martenson JA, Mayer RJ, Rich TA, Ajani JA, MacDonald JS, Willett CG, Goldberg RM. 2004. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol*, 22 (10):1785-1796.
- Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, Hassan I, Haddock MG, O'Connell MJ, Cha S, Sargent DJ, Horgan A. 2003. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg*, 237 (4):502-508.
- Hashiguchi Y, Sekine T, Sakamoto H, Tanaka Y, Kazumoto T, Kato S, Sakura M, Fuse Y, Suda Y. 1999. Intraoperative irradiation after surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 42 (7):886-893; discussion 893-885.
- Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. 1998. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg*, 133 (8):894-899.
- Heriot AG, D. K. 2000. Rectal cancer recurrence: factors and mechanisms. *Colorectal Disease. Colorectal Dis*, 2:126-136.
- Hermanek P, Wittekind C. 1994. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol*, 10 (1):12-20.
- Hermanek P, Gall FP, Altendorf A. 1982. Lokalrezidive nach Rectumcarinom-Entstehung, Diagnose, Prognose. *Langenbecks Arch Chir*, 356 (4):289-298.
- Hohenberger P, Schlag P, Herfarth C. 1992. Reoperation beim kolorektalen Karzinom mit kurativer Zielsetzung. *Schweiz Med Wochenschr*, 122 (29):1079-1086.

- Huber FT, Siewert JR. 1993. Lohnt die chirurgische Therapie des lokoregionalen Rezidivs nach reseziertem kolorektalem Karzinom? Zentralbl Chir, 118 (9):516-524.
- Huguier M, Houry S. 1998. Treatment of local recurrence of rectal cancer. Am J Surg, 175 (4):288-292.
- Klein P, Schlag M, Stelzner F, Sterk P. 2003. Rektumkarzinom - Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie. 1te Aufl.
- Klotz. 2000. Totale mesorektale Exzision (TME): Durchbruch in der Therapie des Rektumkarzinoms. Schweizerische Ärztezeitung,
- Law WL, Chu KW. 2000. Resection of local recurrence of rectal cancer: results. World J Surg, 24 (4):486-490; discussion 490.
- Law WL, Chu KW, Choi HK. 2000. Total pelvic exenteration for locally advanced rectal cancer. J Am Coll Surg, 190 (1):78-83.
- Lehnert T, Golling M. 2001. Hintere Beckenexenteration beim locoregionären Rezidiv des Rectumcarcinoms--Indikation, Technik und Ergebnisse. Chirurg, 72 (12):1393-1401.
- Lehnert T, Golling M, Buchholz J. 2004. Lokoregionäres Rezidiv des Rektumkarzinoms. Chirurg, 75 (1):38-44.
- Lopez-Kostner F, Fazio VW, Vignali A, Rybicki LA, Lavery IC. 2001. Locally recurrent rectal cancer: predictors and success of salvage surgery. Dis Colon Rectum, 44 (2):173-178.
- Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Groen GJ, Hanssens PE, Wiggers T. 2001. Abdominosacral resection for primary irresectable and locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum, 44 (6):806-814.
- Merkel S, Wang WY, Schmidt O, Dworak O, Wittekind C, Hohenberger W, Hermanek P. 2001. Locoregional recurrence in patients with anastomotic

- leakage after anterior resection for rectal carcinoma. *Colorectal Dis*, 3 (3):154-160.
- Miller AR, Cantor SB, Peoples GE, Pearlstone DB, Skibber JM. 2000. Quality of life and cost effectiveness analysis of therapy for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 43 (12):1695-1701; discussion 1701-1693.
- Miner TJ, Jaques DP, Paty PB, Guillem JG, Wong WD. 2003. Symptom control in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 10 (1):72-79.
- Radice E, Dozois RR. 2001. Locally recurrent rectal cancer. *Dig Surg*, 18 (5):355-362.
- Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. 2005. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol*, 23 (34)
- Rotondano G, Esposito P, Pellicchia L, Novi A, Romano G. 1997. Early detection of locally recurrent rectal cancer by endosonography. *Br J Radiol*, 70 (834):567-571.
- Saito N, Koda K, Takiguchi N, Oda K, Soda H, Nunomura M, Sarashina H, Nakajima N. 1998. Surgery for local pelvic recurrence after resection of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 13 (1):32-38.
- Salo JC, Paty PB, Guillem J, Minsky BD, Harrison LB, Cohen AM. 1999. Surgical salvage of recurrent rectal carcinoma after curative resection: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*, 6 (2):171-177.
- Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R. 2003. Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94. *Colorectal Dis*, 5 (5):406-415.

- Schumpelick V, Braun J. 1995. Das Sacralrezidiv des Rectumcarcinoms. Chirurg, 66 (10):931-940.
- Sinn HP, Altendorf A, Estelmann A. 1984. MIRACLE: a time-oriented data validation and analysis system for clinical research. Methods Inf Med, 23 (3):139-142.
- Stelzner F. 1996. Das echte und das falsche Lokalrezidiv nach der Kontinenzresektion des Rectumcarcinoms--die Wertung des Mesorectums. Chirurg, 67 (6):611-620.
- Stückle CA, Ibing HP, Adamietz IA. 2000. Wertigkeit der Computertomographie und der Tumormarker zur Beurteilung von Lokalrezidiven beim operierten und nachbestrahlten Rektumkarzinom. Tumordiagn u Ther, 21:61-67.
- Suzuki K, Dozois RR, Devine RM, Nelson H, Weaver AL, Gunderson LL, Ilstrup DM. 1996. Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. Dis Colon Rectum, 39 (7):730-736.
- Swain C. 1983. Arderne J. A fourteenth-century description of rectal cancer. Word J Surg, 7:304-307.
- Wagner G. 1993. Tumorlokalisationsschlüssel. International classification of diseases for oncology. 2te Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Walz MK, Peitgen K, Meyer-Schwickerath M, Hoederath A, Eigler FW. 1995. Ergebnisse der operativen Behandlung von lokalen und lokoregionären Rektumkarzinomrezidiven--Eine Analyse von 54 Patienten. Zentralbl Chir, 120 (3):236-242; discussion 243-234.
- Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, Levy A, Veziridis M, Cohen SI, Wroblewski DE. 1999. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes. Dis Colon Rectum, 42 (11):1438-1448.
- Wiggers T, de Vries MR, Veeze-Kuypers B. 1996. Surgery for local recurrence of rectal carcinoma. Dis Colon Rectum, 39 (3):323-328.

- Wilke R, Röhrborn A, Hautzel H, Röher HD. 2002. Einfluß der Positronen-Emissionstomographie (18-FDG-PET) auf das chirurgische Therapiemanagement beim Rektumkarzinomrezidiv. *Viszeralchirurgie*, 37:398-403.
- Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. 2002. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*, 94 (9):2511-2516.
- Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Akiba S, Aikou T. 2001. Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*, 88 (7):988-993.

Anhang: Dokumentationsbögen

Lokoregionäres Rezidiv beim kolorektalen Karzinom

Spezielle Klinisch-onkologische Daten

Registernummer

«Nummer__»

«Name_____» , geb.am «GebDat_____»

017/09 Datum der Operation des Primärtumors

Jahr Monat Tag

051/09 Datum der Diagnose des lokoregionären Rezidivs

Jahr Monat Tag

051

051/20 Operation des Primärtumors

051/22 TNM des Primärtumors _____
9 Unbekannt

- 01 endoskopische Polypektomie
- 02 transanale submucöse Excision
- 03 transanale Exc., komplette Wandexcision
- 04 Rectotomia posterior
- 05 abdominale lokale Excision, submukös
- 06 abdominale lok. Exc., kompl. Wandexcision
- 07 Appendektomie
- 08 vaginale Excision
- 11 Segmentresektion
- 12 tubuläre Resektion
- 13 Kolonsegmentresektion / Hartmann
- 14 Ileocecalresektion
- 15 TEM
- 21 Rektumresektion
- 22 Rektumres. ohne Kontin.Herst. / Hartmann
- 23 Rektumres. u. Hemikolektomie links
- 24 Rektumres. u. Ileocecalresektion
- 25 Rektumres. u. Hemikolekt.links / Hartmann
- 31 Rektumexstirpation
- 32 Rektumexstirpation u. Hemikolekt.links
- 33 Proktokolektomie
- 34 Restproktokolektomie
- 35 Restproktokolekt.nach subtot.Kolektomie
- 41 Sigmaresektion
- 42 Sigmares. ohne Kontin.Herst. / Hartmann
- 43 Hemikolektomie links
- 44 Hemikolektomie links / Hartmann
- 45 Hemikolektomie links nach Exstirpation
- 46 erweiterte Hemikolektomie links
- 47 Transversumresektion
- 48 Hemikolektomie rechts
- 49 Hemikolektomie rechts / Hartmann
- 50 erweiterte Hemikolektomie rechts
- 51 Resektion Transversum +or.Deszendens
- 52 Hemikolektomie rechts u. Sigmaresektion
- 53 erw. Hemikolekt. links u. Zökalpolres.
- 54 erw. Hemi. rechts u. tubul.Rektumres.
- 55 Sigma-Descendens-Teilresektion
- 61 subtotale Kolektomie
- 62 subtotale Kolektomie / Hartmann
- 63 Kolektomie
- 64 Kolektomie / Hartmann
- 65 Restkolektomie nach Rektumexstirpation
- 66 Restkolektomie nach Hemikolektomie rechts
- 67 subtotale Kolektomie nach Sigmaresektion

051/25 Mal-Grad des Primärtumors _____
1 Grad I
2 Grad II
3 Grad III
8 Kein (mucinöses) Adenokarzinom
9 Unbekannt

051/26 Anzahl untersuchter Lymphknoten _____
88 keine LK untersucht
99 Unbekannt

051/28 Anzahl befallener Lymphknoten _____
99 Unbekannt

051/30 Anderes Rezidiv vorher? _____
1 nein
2 ja

051/31 lokoregionäres Rezidiv vorher? _____
0 nein
1 ja, R0
2 ja, R1
3 ja, R2

051/32 Lebermetastasen vorher? _____
0 nein
1 ja, R0
2 ja, R1
3 ja, R2

051/33 Lungenmetastasen vorher? _____
0 nein
1 ja, R0
2 ja, R1
3 ja, R2

051/34 andere Metastasen vorher? _____
0 nein
1 ja, R0
2 ja, R1
3 ja, R2

Lokoregionäres Rezidiv beim kolorektalen Karzinom

Spezielle Klinisch-onkologische Daten

Registernummer

«Nummer__» «Name_____»

052/09 Datum der Therapie des lokoregionären Rezidivs

Jahr Monat Tag

052

052/20 Operative Therapie ?

- 0 nein
1 ja, R0
2 ja, R1
3 ja, R2

052/21 Operationsmethode ?

- 00 keine operative Therapie
weitere Schlüssel s. o.

052/23 Op-Erweiterung/Tu.-Ausbreitung

- 0 nein
3 lokale Ausbr., histol. nicht untersucht
6 2 + 4
8 keine Tumorresektion

- 1 lokale Ausbr., histolog. tumorfrei
4 Fernmetastasen
7 1 + 2 + 4

- 2 lokale Ausbr., histolog. tumorbefallen
5 1 + 4

052/24 Operationserweiterung aus anderen Gründen

- 0 nein
3 1 + 2
6 2 + 4

- 1 zusätzl. malign.Tumor in anderem Organ
4 operationstechnisch
7 1 + 2 + 4

- 2 zusätzl. benign. Erkrank.in and.Organ
5 1 + 4
8 keine Tumorresektion

052/25 Welches Organ mitentfernt? (1)

- 00 kein Organ entfernt
03 Teilresektion des Uterus
11 Prostataresektion
22 Niere + Milz
31 Magen-Teilres./Gastrekt./Cardia-Oesoph.
35 Dünndarm (< 30 cm)
38 zusätzlicher Kolonabschnitt
42 chir.Polypektomie in and. Darmabschn.
62 Leberkeilexcision
72 Nebenniere
76 Neck - Dissektion

- 01 Mitresektion der Vagina
04 Uterusexstirpation (+/- Adnexe/Ovar)
12 totale Prostatekt. +/- Samenblase
23 Harnblasen-Teilresektion
32 Duodenum
36 Dünndarm (> 30 cm)
39 Appendix
51 Teil der Bauchwand
64 Hemihepatektomie
73 Bruchsack
77 Fernmetastase(n) im großen Netz

- 02 Mitentf.d.Adnexe (evtl. 1)+/-Ovar
10 Samenblase(n) +/- Samenstrang
21 Niere +/- Harnleiter
24 Cystektomie
33 Pankreas
37 Zwerchfell
42 Polypektomie (endoskop.) in and. Darmabschn.
61 Gallenblase
71 Milz, Nebenmilz
75 Steißbeinspitze
78 Abklatsch-Fernmetastase im Peritoneum

052/27 Welches Organ mitentfernt? (2)

- 00 kein weiteres Organ entfernt

weitere Schlüssel siehe 031/25

052/35 Anzahl untersuchter Lymphknoten

- 99 Unbekannt

052/29 Chemotherapie ?

- 0 nein
1 ja, R0
2 ja, R1
3 ja, R2

052/37 Anzahl befallener Lymphknoten

- 88 keine LK untersucht
99 Unbekannt

052/30 Strahlentherapie ?

- 0 nein
1 ja, R0
2 ja, R1
3 ja, R2

052/39 Fernmetastasen z. Zeitpunkt des lokoregionären Rezidivs?

- 999 Unbekannt

052/31 Neoadjuvante Radiochemo-Therapie
des lokoregionären Rezidivs?

- 0 nein
1 ja

052/42 Postoperativ verstorben ?

- 0 nein
1 ja

052/32 rTNM des lokoregionären Rezidivs

- 9 Unbekannt

052/43 Rezidiv-Typ

- 1 überwiegend Darmwand
2 auch Darmwand
3 nur Lymphknoten

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Scheele für die Überlassung des Promotionsthemas.

Besonders danken möchte ich Frau PD Dr. med. Altendorf-Hofmann für ihre Unterstützung und Beratung beim Verfassen dieser Arbeit.

Lebenslauf

Rayk Wilutzky

16.12.1976

geboren in Weida

ledig

1983 – 1991

Max – Greil – Oberschule, Weida

1991 – 1995

G.S. Dörffel – Gymnasium, Weida

01.10.1995 - 30.09.1996

Grundwehrdienst beim Sanitätsdienst
der Bundeswehr in Halle

01.10.1996 – 09.01.2003

Studium der Humanmedizin in Jena

03.12.2002

Staatsexamen

01.03.2003 – 31.08.2004

Arzt im Praktikum

Seit 01.09.2004

Assistenzarzt
an der Klinik für Chirurgie

Universitätsklinikum Jena

Jena, den 16. 01. 2007

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. J. Scheele und Frau PD Dr. med. A. Altendorf-Hofmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den